

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
24 février 2005 (24.02.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2005/016916 A2

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

C07D 401/12

Norville (FR). VIVIANI, Fabrice; 46, rue Jules Fossier,  
F-95380 Louvres (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2004/002090

(74) Mandataire : DAVID, François?; Aventis Pharma S.A.,  
Direction des Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92160  
Antony (FR).

(22) Date de dépôt international : 5 août 2004 (05.08.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0309754

8 août 2003 (08.08.2003) FR

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

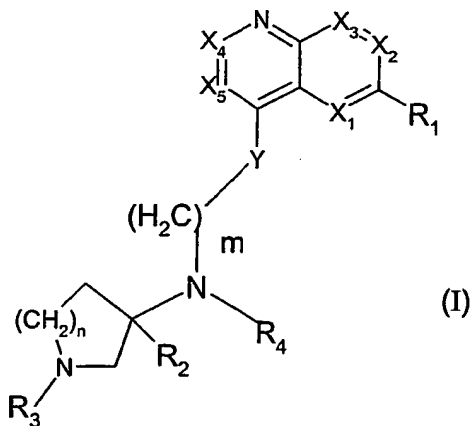
(72) Inventeurs: BIGOT, Antony; 8, rue Jean Rostand, F-92300 Massy (FR). RONAN, Baptiste; 15, allée des Noisetiers, F-92140 Clamart (FR). MIGNANI, Serge; 14, avenue de Robinson, F-92290 Chatenay Malabry (FR). TABART, Michel; 3, rue Paul Langevin, F-91290 la

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: SUBSTITUTED QUINOLINE-4 DERIVATIVES, METHOD AND INTERMEDIATE PRODUCTS FOR THE PREPARATION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) Titre : DÉRIVÉS DE QUINOLÉINES-4-SUBSTITUÉES, LEURS PROCÉDÉ ET INTERMÉDIAIRES DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract: The invention relates to substituted quinoline-4 derivatives of general formula (I) that are active as antimicrobial agents, in which: X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> and X<sub>5</sub> respectively represent >C-R'<sub>1</sub> to >C-R'<sub>5</sub> or one at most represents a nitrogen; Y represents CHR, CO, CROH, CRNH<sub>2</sub>, CRF or CF<sub>2</sub>; R being hydrogen or alkyl, m is 0, 1 or 2 and n is 0 or 1; R<sub>2</sub> represents a radical R, -CO<sub>2</sub>R, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> or -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, R being as defined above; R<sub>3</sub> represents phenyl, heteroaryl or alk-R<sup>°</sup><sub>3</sub>, or alk is alkyl and R<sup>°</sup><sub>3</sub> represents various groups, in this case, oxygenated groups, sulfated groups or amino groups in their enantiomeric or diastereoisomeric forms or mixtures thereof and/or, in this case, in the form of syn or anti or mixtures thereof as well as their salts.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de quinoléines-4--substituées de formule générale : (I) qui sont actifs comme anti-microbiens, dans laquelle X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> et X<sub>5</sub> représentent

respectivement >C-R'<sub>1</sub> à >C-R'<sub>5</sub>, ou bien l'un au plus représente un azote, Y représente CHR, CO, CROH, CRNH<sub>2</sub>, CRF ou CF<sub>2</sub>, R étant Hydrogène ou alcoyle, m est 0, 1 ou 2 et n est 0 ou 1, R<sub>2</sub> représente un radical R, -CO<sub>2</sub>R, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, R étant tel que défini plus haut ; R<sub>3</sub> représente phényle, hétéroaryle ou alk-R<sup>°</sup><sub>3</sub>, où alk est alcoyle et R<sup>°</sup><sub>3</sub> représente divers groupements, le cas échéant oxygénés, soufrés ou aminés, sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou leurs mélanges, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels.

WO 2005/016916 A2



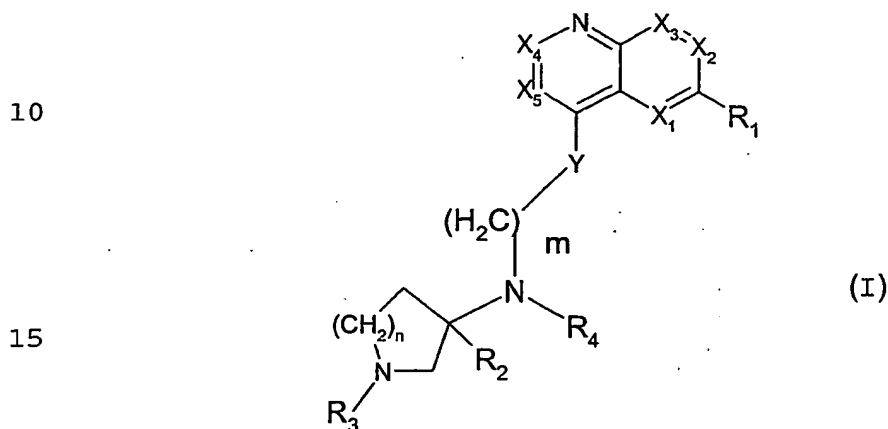
**Publiée :**

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

DERIVES DE QUINOLEINES-4-SUBSTITUEES, LEURS PROCEDE ET  
INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS  
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

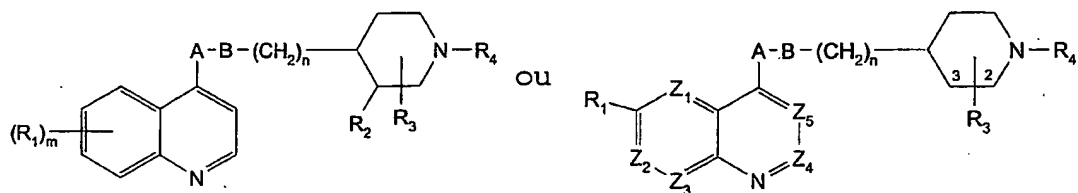
5 La présente invention concerne des dérivés de quinoléines-4-substituées de formule générale :



qui sont actifs comme antimicrobiens. L'invention concerne également leurs procédé et intermédiaires de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

Dans les demandes de brevet WO 99/37635 et WO 00/43383 ont été décrits des dérivés de quinolyl propyl pipéridine antimicrobiens, de formule générale :

25.



dans laquelle le radical  $R_1$  est notamment alcoxy (C1-6),  $R_2$  est hydrogène,  $R_3$  est en position -2 ou -3 et représente alcoyle (C1-6) pouvant être éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi thiol, halogène, alcoylthio, trifluorométhyl, carboxy, alcoyloxycarbonyl, alcoylcarbonyl, alcényloxycarbonyl, alcénylcarbonyl, hydroxy éventuellement substitué par alcoyle,  $R_4$  est un groupe

30

-CH<sub>2</sub>-R<sub>5</sub> pour lequel R<sub>5</sub> est sélectionné parmi alcoyle hydroxyalcoyle, alcényle, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylcoyle éventuellement substitué, phénylalcényle éventuellement substitué, hétéroarylcoyle éventuellement substitué, hétéroaroyle éventuellement substitué ..., n est 0 à 2, m est 1 ou 2 et A et B sont notamment oxygène, soufre, sulfinyle, sulfonyle, NR<sub>11</sub>, CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> pour lequel R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent H, thiol, alcoylthio, halo, trifluorométhyle, alcényle, alcénylcarbonyle, hydroxy, amino, et Z<sub>1</sub> à Z<sub>5</sub> sont N ou CR<sub>1a</sub> ...

D'autres demandes, notamment WO 00/21952, WO 00/21948, WO 01/07432, WO 01/07433, WO 03/010138, ou encore WO 02/40474 ou WO 02/072572 décrivent d'autres dérivés de 4-quinolyl propyl) pipéridines, substituées notamment en 3 ou disubstituées en 4, actifs dans le même domaine. La demande européenne EP 30044 décrit par ailleurs des dérivés apparentés, actifs dans le domaine cardiovasculaire. Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les composés de formule générale (I) dans laquelle :

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> et X<sub>5</sub> représentent respectivement >C-R'<sub>1</sub> à >C-R'<sub>5</sub>, ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote,

25

R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub> et R'<sub>5</sub> sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, phénylthio, hétéroaryle ou hétéroarylthio mono ou bicyclique, OH, SH, alcoyloxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, alcoylthio, trifluorométhylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, acyl, acyloxy, acylthio, cyano, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, nitro, -NRaRb ou -CONRaRb (pour lesquels Ra et Rb peuvent représenter hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et portant le cas échéant

- un substituant alcoyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou, le cas échéant, dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou représentent un radical méthylène substitué par fluoro,
- 5 hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cycloalcoyloxy-carbonyle, -NRaRb ou -CONRaRb pour lesquels Ra et Rb sont définis comme précédemment,
- 10 ou représentent phénoxy, hétérocyclyloxy, benzyloxy, hétérocyclylméthoxy, ou bien  $R_1$  peut également représenter difluorométhoxy, ou un radical de structure  $-C_mF_{2m+1}$ ,  $-SC_mF_{2m+1}$  ou  $-OC_mF_{2m+1}$  pour lesquels m est un entier de 1 à 6 ou bien  $R'_5$  peut également représenter trifluoracétyle,
- 15 m est égal à 0, 1 ou 2 ;
- n est égal à 0 ou 1 ;
- 20 Y représente un groupe CHR, C=O ou, quand m est égal à 1 ou 2, CROH, CRNH<sub>2</sub>, CRF ou CF<sub>2</sub>, R étant un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (C<sub>1-6</sub>) ;
- R<sub>2</sub> représente un radical R, -CO<sub>2</sub>R, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R,
- 25 -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, R étant tel que défini plus haut ;
- R<sub>3</sub> représente un radical phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, alk-R°, pour lequel alk est un radical alcoylène
- 30 et R° représente hydrogène, halogène, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyle, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylsulfinyle, cycloalcoylsulfonyle, cycloalcoylamino,
- 35 N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle)<sub>2</sub>, acyle, cycloalcoylcarbonyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, -N-(phényle)<sub>2</sub>,

- phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, phénylalcoylsulfinyle, phénylalcoylsulfonyle, phénylalcoylamino, N-alcyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylalcyl amino, benzoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroaryloxy,
- 5 hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle, hétéroarylamino, N-alcyl N-hétéroaryl amino, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl amino, hétéroarylcarbonyle, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcylthio, hétéroarylalcoylsulfinyle, hétéroarylalcoylsulfonyle,
- 10 hétéroarylalcylamino, N-alcyl N-hétéroaryl amino-alcoyle, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), carboxy, alcylloxy-carbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lequel Ra et Rb représentent respectivement hydrogène,
- 15 alcyle, cycloalcyle, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, ou l'un de Ra ou Rb représente hydroxy, alcylloxy, cycloalcylloxy, ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome
- 20 choisi parmi O, S et N et portant, le cas échéant, un substituant alcyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou, le cas échéant, dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle, ou bien R<sup>o</sup>, représente -CR'<sup>b</sup>=CR'<sup>c</sup>-R'<sup>a</sup> pour lequel R'<sup>a</sup>
- 25 représente phényle, phénylalcyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcyle dont la partie hétéroaryle est mono ou bicyclique, phénoxyalcyle, phénylthioalcyle, phénylsulfinylalcyle, phénylsulfonylalcyle, phénylaminoalcoyle, N-alcyl N-phényl aminoalcoyle,
- 30 hétéroaryloxyalcyle, hétéroarylthioalcyle, hétéroarylsulfinylalcyle, hétéroarylsulfonylalcyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou
- 35 bicycliques), phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, et pour lequel R'<sup>b</sup> et R'<sup>c</sup> représentent hydrogène, alcyle ou cycloalcyle, ou bien R<sup>o</sup>, représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcyle, phényle, phénylalcyle,

- phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle,  
N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryle mono ou  
bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle,  
hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle,  
5 N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle  
citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), ou  
bien R°; représente un radical -CF<sub>2</sub>-phényle ou  
-CF<sub>2</sub>-hétéroaryle mono ou bicyclique,  
étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle,  
10 benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus sont  
éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 substituants  
choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy,  
alcoyloxyalcoyle, halogénoalcoyle, trifluorométhyle,  
trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, carboxy, alcoyloxy-  
15 carbonyle, cyano, alcoylamino, -NRaRb pour lequel Ra et Rb  
sont définis comme ci-dessus, phényle, hydroxyalcoyle,  
alcoylthioalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle, alcoylsulfonyl-  
alcoyle ;  
R4 représente un radical R, -CHO, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H ou  
20 -COCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ;  
étant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle  
contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 10 atomes de carbone,  
en chaîne droite ou ramifiée, et que les radicaux  
cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone,  
25 sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les  
mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn  
ou anti ou leur mélange, ainsi que leurs sels, sont de très  
puissants agents anti-bactériens.
- 30 Il est entendu que lorsque les radicaux représentent ou  
portent un atome d'halogène, l'halogène est choisi parmi  
fluor, chlore, brome ou iode, et est de préférence le fluor.

Dans la formule générale ci-dessus, lorsque les radicaux  
35 représentent ou portent un substituant hétéroaryle mono ou  
bicyclique, ce dernier contient 5 à 10 chaînons et peut être  
choisi (à titre non limitatif) parmi thiényle, furyle,  
pyrrolyle, imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle, thiadiazolyle,

oxadiazolyle, tétrazolyle, pyridyle, pyridazinyle,  
pyrazinyle, pyrimidinyle, indolyle, benzothiényne,  
benzofuranyne indazolyle, benzothiazolyle, naphtyridinyle,  
quinolyle, isoquinolyle, cinnolyle, quinazolyle, quinoxalyle,  
5 benzoxazolyle, benzimidazolyle pouvant être éventuellement  
substitués par les substituants cités ci-dessus.

Parmi les composés de formule générale (I), on peut notamment  
citer ceux dans lesquels

10

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  et  $X_5$  sont tels que définis ci-dessus,

$R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$ ,  $R'_4$ , et  $R'_5$ , sont identiques ou différents  
et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un  
15 radical alcoyle ou alcoyloxy, ou représentent un radical  
méthylène substitué par alcoyloxy ;

m est égal à 1 ;

20 n est égal à 1 ;

Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CHF}$ ,  $\text{CHNH}_2$  ou  $\text{C=O}$  ;

$R_2$  est tel que défini précédemment, et

25

$R_3$  représente un radical  $\text{alk-R}^o_3$  pour lequel alk est un  
radical alcoylène et  $\text{R}^o_3$  représente alcoyloxy, alcoylthio,  
alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio,  
cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino,  
30 -N-(cycloalcoyle) $_2$ , phénoxy, phénylthio, phénylamino,  
N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino,  
phénylcoyloxy, phénylcoylthio, phénylcoylamino,  
N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylcoyl  
amino, hétéroaryl oxy, hétéroarylthio, hétéroarylamino,  
35 N-alcoyl N-hétéroaryl amino, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl  
amino, hétéroarylcarbonyle, hétéroarylcoyloxy,  
hétéroarylcoylthio, hétéroarylcoylamino,  
N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl



N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquels Ra et Rb sont définis comme plus haut, ou bien R°<sub>3</sub> représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente

5 phényle, phénylalcoyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, hétéroarylthio, (les

10 parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou phénylthio, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R°<sub>3</sub> représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle,

15 N-alcoyl N-phényl amino-alcoyle, hétéroaryle, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou bien R°<sub>3</sub>

20 représente un radical -CF<sub>2</sub>-phényle ou -CF<sub>2</sub>-hétéroaryle mono ou bicyclique ;

R<sub>4</sub> est tel que défini précédemment ;

étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus peuvent être

25 éventuellement substitués comme envisagé plus haut,

sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou, le cas échéant, sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels, et plus

30 particulièrement ceux dans lesquels

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> et X<sub>5</sub> représentent respectivement >C-R'<sub>1</sub> à >C-R'<sub>5</sub>,

35 R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub>, R'<sub>5</sub> sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle ou alcoyloxy, ou représentent un radical méthylène substitué par alcoyloxy ;

m est égal à 1 ;

n est égal à 1 ;

5

Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CHF}$ ,  $\text{CHNH}_2$  ou  $\text{C=O}$  ;

$\text{R}_2$  est tel que défini plus haut, et

- 10  $\text{R}_3$  représente un radical  $\text{alk-R}^\circ_3$  pour lequel alk est un radical alcoylène et  $\text{R}^\circ_3$  représente cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phénoxy, phénylthio, phényl alcoyloxy, phényl alcoylthio, hétéroaryl oxy, hétéroarylthio, hétéroaryl alcoyloxy, hétéroaryl alcoylthio, (les parties
- 15 hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques) ou bien  $\text{R}_3$  représente  $-\text{CR}'\text{b}=\text{CR}'\text{c}-\text{R}'\text{a}$  pour lequel  $\text{R}'\text{a}$  représente phényle, phényl alcoyle, hétéroaryle, hétéroaryl alcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle (les parties hétéroaryles citées ci-
- 20 avant étant mono ou bicycliques), ou phénylthio, et pour lequel  $\text{R}'\text{b}$  et  $\text{R}'\text{c}$  représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien  $\text{R}^\circ_3$  représente un radical  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Rd}$  pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phényl alcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl amino-
- 25 alcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroaryl alcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques) ;
- $\text{R}_4$  représente un radical R ;
- étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle,
- 30 benzoyle ou hétéroaryle mentionnées ci-dessus peuvent être éventuellement substitués comme envisagé plus haut, sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le, cas échéant, sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels.
- 35 Parmi les composés de formule générale (I), l'invention a tout particulièrement pour objet l'une quelconque de ceux dont les noms suivent :

- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique ;
- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[2-(6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique ;
- le 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phenyl)-allyl]-3-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle ;
- le 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phenyl)-alkyl]-3-[2-(6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-pyrrolidine carboxylate de méthyle ;
- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[2-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-pyrrolidine carboxylate de méthyle ;
- le 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[2-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle ;

sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou, le cas échéant, sous forme syn ou anti ou leur mélange, ainsi que leurs sels.

Parmi les composés de formule générale (I), on peut encore citer ceux dont les noms suivent :

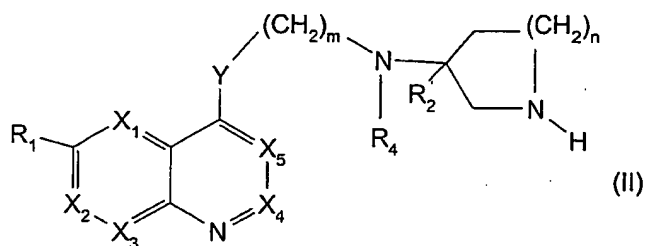
- l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)éthyl]méthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique ;
- l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)éthyl]formylamino]-3-pyrrolidine carboxylique ;
- l'acide 3-[(aminoacétyl)[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)éthyl]amino]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidinecarboxylique ;
- l'acide 3-[(carboxyméthyl)[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)éthyl]amino]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidinecarboxylique ;

-2-propényl]-3-pyrrolidinecarboxylique ;

- la *N*-[1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidinyl]-3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléine éthanamine ;
- la *N*-[1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidinyl]-*N*-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)éthyl]-glycine ;
- la *N*-[1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidinyl]-3-fluoro-6-méthoxy-*N*-méthyl-4-quinoléineéthanamine ;
- le 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)éthyl]amino]-3-pyrrolidineméthanol ;
- le 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)éthyl]amino]-3-pyrrolidinecarboxamide ;
- la *N*-[3-(aminométhyl)-1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidinyl]-3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléineéthanamine ;
- 1'α-[[[1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidinyl]amino]méthyl]-3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléineméthanol.

sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou, le cas échéant, sous forme syn ou anti ou leur mélange, ainsi que leurs sels.

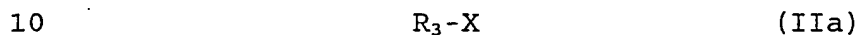
Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par condensation de la chaîne R<sub>3</sub> sur le dérivé de quinoléine-4-substituée de formule générale :



dans laquelle X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Y, m et n sont définis

comme précédemment,  $R_2$  et  $R_4$  étant protégés lorsqu'ils portent un radical carboxy, suivie le cas échéant de l'élimination du groupe protecteur du radical carboxy, éventuellement de la séparation des formes énantiomères ou diastéréoisomères et/ou le cas échéant des formes syn ou anti et éventuellement de la transformation du produit obtenu en un sel.

La condensation de la chaîne  $R_3$  sur l'azote hétérocyclique s'effectue avantageusement par action d'un dérivé de formule générale :



dans laquelle  $R_3$  est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyle, un radical trifluorométhylsulfonyle ou p.toluènesulfonyle, en opérant en milieu anhydre, de préférence inerte, dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant. L'atome d'azote du cycle pyrrolidine du dérivé de formule générale (II) est éventuellement protégé selon les méthodes habituelles compatibles avec le reste de la molécule ou la réaction ; la protection s'effectue par exemple par un radical protecteur choisi parmi les groupements benzyle, t.butoxycarbonyle et benzyloxycarbonyle, et cet atome d'azote est libéré préalablement à la condensation avec le dérivé de formule (IIa), notamment par hydrolyse acide.

De préférence, on fait agir un dérivé de formule générale (IIa) pour lequel X est un atome de chlore, de brome ou d'iode.

Des conditions dans lesquelles peut être effectuée la condensation entre les dérivés de formules générales (II) et (IIa) sont également décrites dans la demande WO 02/40474. Lorsque  $R_3$  est un radical  $-alk-R^o$ , dans lequel  $R^o$  est un groupement  $-C\equiv C-Rd$ , dans lequel Rd est tel que défini plus

- haut, on condense intermédiairement un halogénure d'alcynyle puis on condense le radical désiré sur l'alcyne ainsi obtenu. Lorsque  $R_3$  représente un radical  $-alk-R^\circ$ , pour lequel alk est un radical alcoyle et  $R^\circ$  représente un radical phénoxy, phénylthio, phénylamino, hétéroaryloxy, hétéroarylthio ou hétéroarylamino, on peut également construire la chaîne en condensant d'abord une chaîne  $HO-alk-X$  pour laquelle X est un atome d'halogène, de préférence l'iode, dans les conditions décrites ci-dessus pour la réaction du produit de formule générale (IIa), puis, le cas échéant, en transformant la chaîne hydroxyalcoyle en une chaîne halogénoalcoyle, méthanesulfonylalcoyle ou p.toluènesulfonylalcoyle et enfin en faisant agir en milieu basique un dérivé aromatique de structure  $R^\circ_3H$  ou  $R^\circ_3H_2$ .
- 15 La transformation de la chaîne hydroxylée en chaîne halogénoalcoyle ou p.toluènesulfonyl s'effectue selon les méthodes habituelles d'halogénéation ou de sulfonylation, notamment on fait agir un agent d'halogénéation comme le chlorure de thionyle, les dérivés halogénés du phosphore (trichlorure ou tribromure de phosphore par exemple) ou un agent de sulfonylation comme par exemple le chlorure de méthanesulfonyl, le chlorure de p.toluènesulfonyl ou l'anhydride trifluorométhanesulfonique. La réaction s'effectue dans un solvant organique comme un solvant chloré (dichlorométhane ou chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0 et 60°C. Dans certains cas il peut être avantageux d'opérer en présence d'une base comme la pyridine ou la triéthylamine.
- La réaction du dérivé aromatique  $R_3H$  ou  $R_3H_2$  s'effectue avantagusement comme décrit précédemment pour l'action du dérivé de formule générale (IIa), dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple), en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Il peut être avantageux d'opérer en

présence d'iodure de potassium. On peut encore opérer dans un éther (tétrahydrofuranne par exemple) dans des conditions de déshydratation en présence, par exemple, de diisopropylcarbodiimide et de triphénylphosphine.

- 5 Il est entendu que, si les radicaux  $R_3$  portent des substituants carboxy ou amino, ces derniers sont préalablement protégés, puis libérés après la réaction. On opère selon les méthodes bien connues de l'homme du métier qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon
- 10 les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2<sup>ème</sup> éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).
- Le radical carboxy protégé porté par  $R_2$  ou  $R_4$  peut être choisi
- 15 parmi les esters facilement hydrolysables. A titre d'exemple peuvent être cités les esters méthyliques, benzyliques, tertibutyliques, ou bien les esters de phénylpropyle ou d'allyle. Eventuellement la protection du radical carboxy s'effectue simultanément à la réaction.
- 20 Le cas échéant, la protection du radical amino s'effectue au moyen des radicaux protecteurs habituels cités dans les références ci-dessus.

La mise en place et l'élimination de ces radicaux protecteurs s'effectue selon les méthodes connues de l'homme du métier.

- 25 Selon l'invention, les dérivés de formule générale (I) pour lesquels  $R_2$  est hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle peuvent être préparés par action d'un agent de réduction approprié sur un dérivé pour lequel  $R_2$  est carboxy ou carboxyméthyl ou carboxy protégé ou carboxy méthyl protégé. Une fonction cétone
- 30 éventuellement présente doit alors être intermédiairement protégée.

- Egalement selon l'invention, les produits de formule générale (I) pour lesquels  $R_2$  est carboxyméthyle ou carboxyéthyle peuvent également être préparés à partir des dérivés pour
- 35 lesquels  $R_2$  est hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle, par action sur celui-ci d'un agent d'halogénéation ou de tosylation, puis d'un agent de cyanuration et enfin d'un agent d'hydrolyse du nitrile.

Egalement selon l'invention, les produits de formule générale (I) pour lesquels  $R_2$  est  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$  ou  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$  peuvent être préparés à partir des acides ou esters correspondants par amidification par l'ammoniac.

5 Egalement selon l'invention, les produits de formule générale (I) pour lesquels  $R_2$  est  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$  ou  $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$  peuvent être préparés à partir des amides correspondants par réduction.

On peut effectuer la réduction du carboxy protégé selon  
10 les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, en particulier par action d'un hydrure (hydrure d'aluminium et de lithium ou hydrure de diisobutyl aluminium par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple) à une température comprise  
15 entre 20 et 60°C. On protège intermédiairement puis déprotège une fonction cétone éventuellement présente selon les méthodes classiques connues de l'homme du métier, notamment via un acétal, cyclique ou non.

La réduction du carboxy libre peut être effectuée selon  
20 des méthodes également connues de l'homme du métier, par exemple par hydrogénation en présence d'un catalyseur à base de rhodium ou de ruthénium, par action de hydroborure de sodium en présence d'acide de Lewis ou d'hydrure d'aluminium et de lithium dans l'éther. De préférence, la fonction cétone  
25 est dans ce cas également intermédiairement protégée.

La transformation du radical hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle en un radical carboxyméthyle ou carboxyéthyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action d'un agent  
30 d'halogénéation comme par exemple le chlorure de thionyle ou le trichlorure de phosphore ou le tribromure de phosphore, ou d'un agent de tosylation, puis d'un cyanure alcalin, par exemple (cyanure de potassium ou cyanure de sodium, pour préparer le dérivé cyanométhyle correspondant, suivie de  
35 l'hydrolyse du nitrile.

L'halogénéation peut être effectuée dans un solvant chloré (dichlorométhane ou chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du



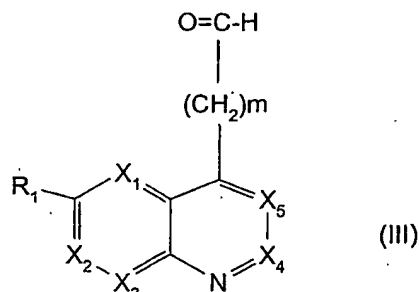
solvant.

La réaction d'amidification par l'ammoniac est effectuée dans les conditions habituelles, connues de l'homme du métier. On opère de préférence au départ de l'acide, par exemple en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de diméthylaminopyridine ou d'hydroxybenzotriazole, au sein d'un éther, par exemple le tétrahydrofurane, d'un solvant chloré, par exemple de dichlorométhane, ou diméthylformamide.

La réduction en amine est effectuée, de même, dans des conditions classiques, par exemple par action d'un hydrure tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium au sein d'un éther, par exemple le tétrahydrofurane, ou par action d'un borane en présence de diméthylsulfure.

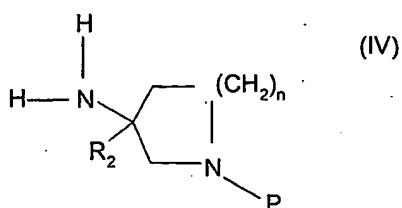
Lorsque  $R_4$  est un atome d'hydrogène, la condensation de la chaîne  $R_3$  sur l'azote de la pyrrolidine ou de l'azétidine ne nécessite en principe pas que l'azote porteur de  $R_4$  soit protégé compte tenu de l'encombrement stérique autour de cet azote. Le cas échéant, dans les cas exceptionnels où cela pourrait s'avérer nécessaire, un groupement protecteur classique des fonctions amines tel que ceux décrits dans l'ouvrage de T.W.Greene et P.G.M. Wuts cité plus haut peut être utilisé.

Selon l'invention, la préparation des produits de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe  $CH_2$  et m est égal à 1 ou 2, s'effectue par condensation d'un dérivé hétéroaromatique de formule générale :



35 dans laquelle  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  et  $X_5$  sont définis comme précédemment et m est égal à 1 ou 2, sur un dérivé de formule générale :

16



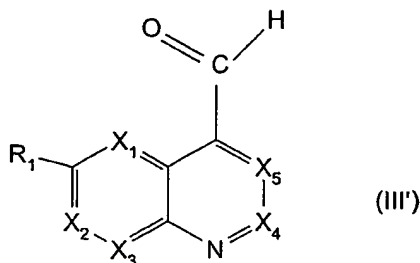
5

dans laquelle P est un groupement protecteur, n et R<sub>2</sub> sont définis comme précédemment et R<sub>2</sub> représente un radical protégé si R<sub>2</sub> représente ou porte une fonction acide carboxylique, suivie de l'élimination des groupements protecteurs et/ou suivie de la transformation, par opération subséquente, des substituants du bicyclic aromatique de formule générale (II) ainsi obtenu, pour conduire au dérivé portant le radical R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub>, R'<sub>5</sub> attendu, et le cas échéant élimination du/des radicaux protecteurs encore présents sur la molécule. P peut être tout groupement protecteur de l'atome d'azote compatible avec la réaction (t-butyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle par exemple). Les groupements protecteurs des fonctions acides sont choisis parmi les groupements habituels dont la mise en place et l'élimination n'affectent pas le reste de la molécule, notamment ceux mentionnés dans les références citées précédemment.

La réaction peut être effectuée en présence d'une base aminée telle que la triéthylamine, au sein d'un solvant halogène tel que le chloroforme ou le dichloréthane puis d'un réducteur tel que le triacétoxybrohydrure de sodium en présence d'acide acétique, en opérant à température ambiante.

Dans le cas où m est égal à 0, la préparation s'effectue dans des conditions similaires, en utilisant au départ un dérivé de formule générale

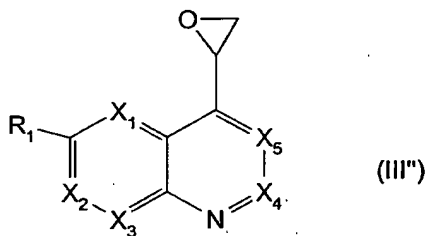
35



dans laquelle  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  et  $X_5$  sont définis comme précédemment.

Selon l'invention, les produits de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CHR, R étant un alcoyle, peuvent être préparés au départ des composés correspondants dans lesquels Y est  $CH_2$ , par action d'un halogénure d'alkyle, de préférence un iodure, sur l'anion en  $\alpha$  de la quinoléine préparé par action d'une base forte, par exemple un tertbutylate alcalin. De telles réactions sont connues de l'homme du métier.

Selon l'invention, la préparation des produits de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CHOH et  $m = 1$  s'effectue par condensation d'un dérivé de formule générale



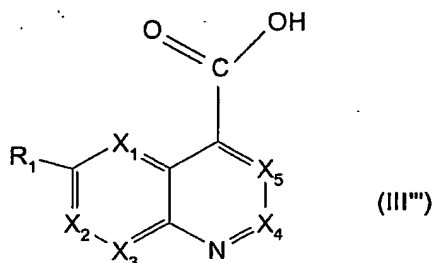
dans laquelle  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  et  $X_5$  sont définis comme précédemment, sur un dérivé de formule générale IV) telle que définie précédemment. On peut opérer en présence de lithium ou sodium perchlorate dans un solvant tel que le diméthylformamide, à chaud.

Les produits de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe carbonyle et  $m = 1$  ou 2 peuvent être préparés par oxydation du dérivé correspondant de formule générale (II) pour lequel Y est un groupe CHOH. Cette oxydation s'effectue par exemple au moyen de permanganate de potassium, éventuellement dans une solution de soude (par exemple soude 3N), à une température comprise entre  $-20$  et  $20^\circ\text{C}$ , ou bien par action de chlorure d'oxalyde en présence de diméthylsulfoxyde, suivie de l'addition d'une amine telle la triéthylamine, dans un solvant inerte tel le dichlorométhane, le diméthylsulfoxyde à une température comprise entre  $-60$  et  $20^\circ\text{C}$  par analogie avec la méthode décrite par D. SWERN et coll., J. Org. Chem., 44, 4148 (1979).

Les produits de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe carbonyle et  $m = 0$  peuvent être obtenus par une réaction de couplage peptidique de l'amine de formule (IV) avec un produit de formule générale

5

10



dans laquelle  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  et  $X_5$  sont définis comme précédemment.

15 On opère par exemple en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de 1-hydroxybenzotriazole.

Les produits de formule générale (II) dans laquelle Y est un groupe CROH, R étant un alcoyle, peuvent être obtenus au départ des produits dans lesquels Y est un groupe carbonyle, par réaction d'un halogénure d'alkyl magnésium approprié, dans des conditions classiques connues de l'homme du métier. On opère par exemple par action de chlorure de méthyl magnésium dans un éther tel que le tétrahydrofurane.

25 Les produits de formule générale (II) dans laquelle Y est un groupe CHR, R étant un alcoyle, peuvent encore être obtenus au départ des produits dans lesquels Y est un groupe CROH, obtenus tel que décrit ci-dessus, par élimination de l'alcool par l'intermédiaire d'un xanthate. On fait réagir l'alcool avec une base forte, par exemple l'hydrure de sodium, puis on rajoute du sulfure de carbone et ensuite de l'iodure de méthyle. On chauffe ensuite le xanthate ainsi obtenu en présence d'hydrure de tributylétain.

35 Le dérivé de formule générale (II) pour lequel Y est un groupe CRNH<sub>2</sub> peut être préparé à partir du dérivé CROH correspondant que l'on transforme en son dérivé tosylé, sur lequel on fait agir de l'ammoniac. On opère dans un solvant inerte tel le N,N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde et de préférence sous pression (2 à 20 atmosphères) à une

température comprise entre 20 et 100°C.

Le dérivé tosyloxy est obtenu à partir du produit de formule générale (II) pour lequel Y est CROH, par action du chlorure de tosyloxy dans la pyridine, à une température comprise entre 5 -10 et 20°C.

Les dérivés de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CRF ou CF<sub>2</sub> peuvent être préparés par fluoration respectivement à partir du dérivé pour lequel Y est un groupe CROH et de celui pour lequel Y est un groupe carbonyle. La 10 réaction est mise en oeuvre en présence d'un fluorure de soufre [par exemple en présence d'un trifluorure d'aminosoufre (trifluorure de diéthylamino soufre (Tetrahedron, 44, 2875 (1988), trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)amino soufre (Deoxofluor<sup>®</sup>), trifluorure de 15 morpholino soufre par exemple) ou alternativement en présence de tétrafluorure de soufre (J. Org. Chem., 40, 3808 (1975))]. La réaction de fluoration peut encore être effectuée au moyen d'un agent de fluoration comme l'hexafluoropropyl diéthylamine (JP 2 039 546) ou la N-(chloro-2 trifluoro-1,1,2 20 éthyl) diéthylamine.

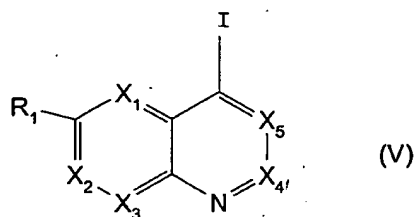
On opère dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (par exemple dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme) ou dans un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple) à une température comprise entre -78 et 40°C (de préférence entre 25 0 et 30°C). Il est avantageux d'opérer sous atmosphère inerte. Les produits de formule générale (II) pour lesquels Y représente un groupe CHOH et m = 1 ou 2, peuvent encore être préparés par oxydation en milieu basique du dérivé correspondant pour lequel Y est un groupe CH<sub>2</sub>. L'oxydation 30 s'effectue par action de l'oxygène, de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde en présence de tert-butanol et d'une base telle le tert-butylate de potassium ou de sodium à une température comprise entre 0 et 100°C.

35 Les réactions ci-dessus destinées à intervenir au niveau de Y sur le produit de formule (II) sont conduites, le cas échéant, après protection des fonctions réactives de la pyrrolidine ou de l'azétidine et de la chaîne au niveau de R<sub>4</sub>.

Les groupements protecteurs utilisés sont notamment ceux évoqués plus haut.

Les produits de formule générale (III) dans laquelle  $m = 1$  préparé au départ du produit de formule :

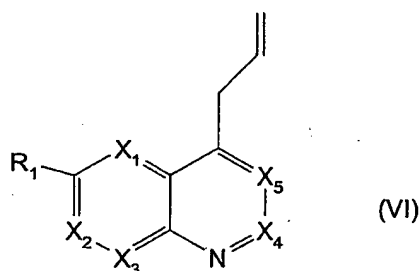
5



10

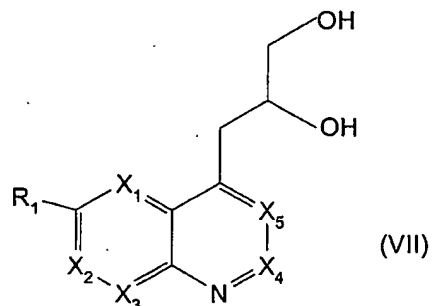
dans laquelle R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> et X<sub>5</sub> sont définis comme précédemment, que l'on fait agir avec l'allyltributylétain en présence de tétrakistriphénylphosphine palladium et d'iodure de cuivre dans le diméthylformamide à 60°, pour obtenir le produit allylé de formule :

20



que l'on oxyde par le tétraoxyde d'osmium en présence de N-oxyde de N-méthylmorpholine, dans un mélange eau-acétone à température ambiante, pour obtenir le diol de formule :

30

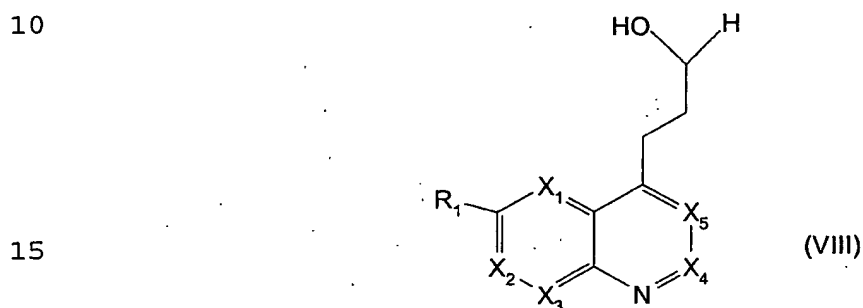


35

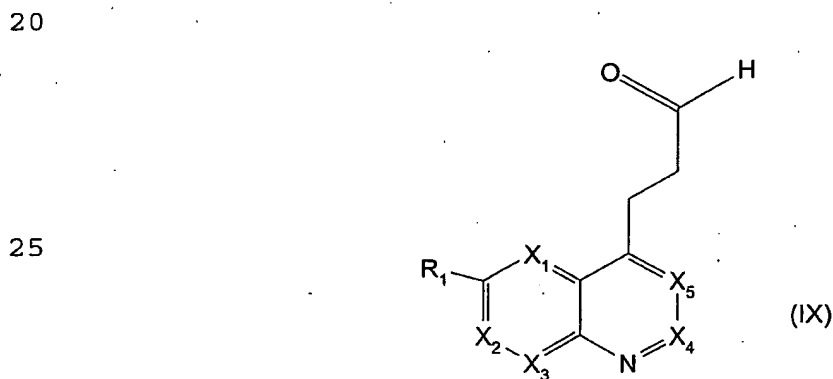
que l'on oxyde par le périodate de sodium dans un mélange tétrahydrofunane-eau à température ambiante.

Le produit de départ de formule générale (V) peut être obtenu comme décrit dans la demande de brevet WO 02.40474

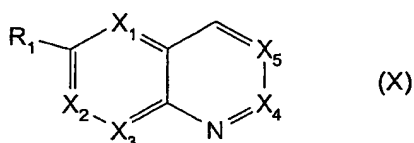
Le produit de formule générale (III) dans laquelle  $m = 2$  peut être préparé au départ d'un produit de formule (VI) telle que défini ci-dessus, que l'on soumet à une réaction d'hydroboration par traitement au 9-borabicyclo[3,2,1]octane, suivie d'une oxydation à l'eau oxygénée, pour obtenir le produit de formule générale :



que l'on oxyde en l'aldéhyde correspondant de formule générale :



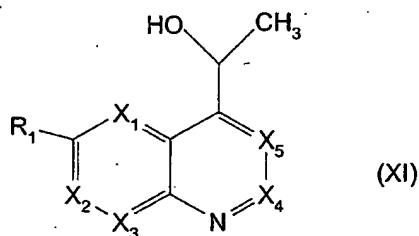
30 par exemple par la méthode dite de Swern évoquée plus haut. On peut encore utiliser la méthode dite de Dess-Martin, consistant à traiter l'alcool dans des conditions données par le périodine (J.Org. Chem. 1983, p.48, 1.155-6). Le produit de formule générale (III') peut être obtenu au 35 départ du produit de formule générale :



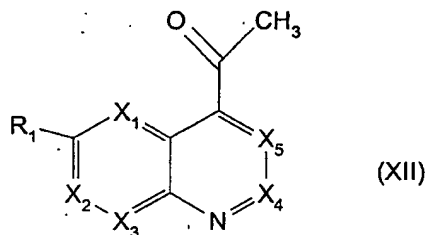
dans laquelle  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  et  $X_5$  sont définis comme précédemment, que l'on traite par une base forte, puis fait agir sur l'anion ainsi obtenu le diméthylformamide. La base forte est de préférence le butyllithium, le sec-butyllithium, ou le lithium diisopropylamide, et on opère dans un solvant tel qu'un éther, le tétrahydrofurane par exemple, à une température comprise entre  $-78^\circ$  et  $-40^\circ$ . La condensation de ce dérivé lithié sur le DMF se fait dans le même solvant, à une température comprise entre  $-78^\circ\text{C}$  et  $0^\circ\text{C}$ .

10 Le produit de formule générale (X) peut être préparé selon une méthode décrite dans la demande de brevet WO 02.40474.

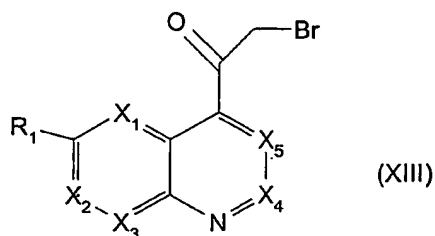
Le produit de formule (III'') peut être obtenu au départ du produit de formule générale (X) telle que définie plus haut, dont on prépare l'anion en position 4 comme précédemment, que l'on traite par l'acétaldéhyde pour obtenir l'alcool de formule générale



que l'on oxyde en la cétone correspondante de formule (XII)



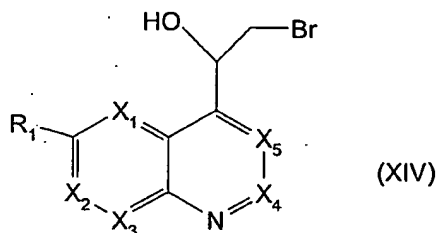
que l'on traite par le brome en présence d'acide sulfurique concentré, pour obtenir le produit de formule générale





que l'on soumet à l'action d'un agent réducteur de la cétone pour obtenir le produit de formule de formule générale :

5



10

que l'on soumet à l'action d'une base pour obtenir le produit attendu.

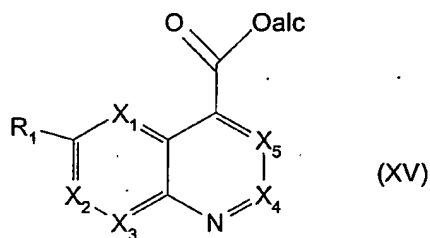
L'agent réducteur de la cétone peut notamment être l'hydrure de bore et on opère par exemple au sein du tétrahydrofurane.

15 La base utilisé est notamment un carbonate ou un hydroxyde alcalin et on opère par exemple dans un alcanol.

Le produit de formule générale (III'') peut être obtenu au départ du produit de formule générale (X) telle que définie précédemment, dont on prépare l'anion en position 4, que l'on

20 traite par un chloroformiate d'alcoyle, pour obtenir l'ester de formule générale

25



30 que l'on saponifie par une base dans des conditions classiques.

Des produits correspondant aux produits de formule générale (IV) telle que définie plus haut, dans lesquels les  
35 fonctions réactives sont libres ainsi que certains dans lesquels elles sont protégées sont décrits et, pour certains commerciaux, dans les cas où  $n = 0$  ou  $1$  et  $R_2 = H, CH_3, C_2H_5, COOH, COOCH_3, CH_2CO_2CH_3, CONH_2, CH_2OH$ .

Parmi les références de la littérature, on peut citer les demandes WO 9414794, WO 0170734, WO 9907696, EP 536035, EP 326916, EP 242789, JP 63130594 A2 et JP 62030776 A2, ainsi que les références Synlett (1991), 11, 783-4, Synthetic Comm. 5 (1995), 25(9), 1295-1302.

Les produits de formule (IV) non décrits peuvent en général être obtenus par des méthodes décrites dans ces références ou, au départ des produits décrits, par des méthodes connues de l'homme du métier.

10 Selon l'invention des produits de formule générale (I) pour lesquels  $R_4$  est différent d'hydrogène peuvent être obtenus soit comme décrit précédemment, au départ d'un produit de formule générale (II) pour lequel  $R_4$  a la valeur correspondante, différente d'hydrogène, soit au départ d'un 15 produit de formule générale (I) pour lequel  $R_4$  est hydrogène, par l'un ou l'autre des procédés décrits ci-après.

Selon l'invention, les produits de formule générale (II) pour lesquels  $R_4$  est différent d'hydrogène peuvent être obtenus au départ d'un produit de formule générale (II) pour lequel  $R_4$  20 est hydrogène, par les mêmes procédés.

Le cas échéant, et notamment pour la préparation des produits de formule générale (II), la mise en œuvre de ces procédés nécessite la protection intermédiaire des fonctions réactives, notamment amino et/ou carboxy et/ou hydroxy.

25 Celle-ci, ainsi que la déprotection, peuvent être effectuées selon les méthodes décrites précédemment.

Les produits pour lesquels  $R_4$  représente un radical alcoyle peuvent être obtenus par action d'un aldéhyde correspondant sur l'amine, en présence d'un agent réducteur. Celui-ci peut 30 être par exemple le borohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium ou encore le triacétoxy borohydrure de sodium et on peut opérer dans un solvant halogéné classique ou dans un alcool. Il peut être avantageux d'opérer à pH légèrement acide, par exemple en présence 35 d'acide acétique.

Les produits pour lesquels  $R_4$  représente un radical CHO peuvent être obtenus par action d'acide formique en présence d'acide acétique, ou par action d'orthoformiate de triéthyle

en présence d'acide paratoluène sulfonique et de triéthylamine, sur l'amine. On peut opérer dans un solvant halogéné ou dans le tétrahydrofurane ou encore dans le diméthylformamide. On peut encore effectuer la formylation  
5 selon une méthode de type Vilsmeier.

Les produits pour lesquels  $R_4$  représente un radical  $\text{COCH}_3$  peuvent être obtenus par action d'un halogéniure d'acétyle ou d'anhydride acétique sur l'amine. On opère en présence d'une base telle que la triéthylamine.

10 Les produits pour lesquels  $R_4$  représente un radical  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  peuvent être obtenus par action de l'acide bromoacétique sur l'amine, en opérant dans les mêmes conditions que ci-dessus, ou par action de glyoxaldéhyde sur l'amine puis réduction par le cyanoborohydrure de sodium en opérant dans le même type de  
15 solvants.

Les produits pour lesquels  $R_4$  représente un radical  $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$  peuvent être obtenus par couplage peptidique par action de la glycine sur l'amine, en présence par exemple de dicyclohexylcarbodiimide, et après avoir protégé la fonction  
20 amine de la glycine, ou encore par action sur l'amine de la même glycine protégée, dont on active au préalable la fonction acide, notamment sous forme de chlorure, par action de chlorure d'oxalyle ou de chlorure de thionyle. On opère de préférence dans un solvant halogéné ou dans le  
25 tétrahydrofurane.

Les produits intermédiaires de formule générale (II) pour lesquels les fonctions réactives sont libres ou protégées obtenus lors de la mise en œuvre de procédé selon l'invention sont nouveaux et, à ce titre, font partie de l'invention.

30 De même, les produits intermédiaires de formules générales (XI), (XII), (XIII) et (XIV) sont également nouveaux et, à ce titre, font également partie de l'invention.

Il est entendu que les dérivés de formule générale (I) et (II), peuvent exister sous des formes énantiomères ou

35 diastéréoisomères ou sous forme syn ou anti, lesquelles entrent bien entendu dans le cadre de la présente invention. Ces formes peuvent être séparées selon les méthodes habituelles, connues de l'homme du métier, notamment par

chromatographie chirale ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP). Ceci est illustré ci-après dans la partie expérimentale.

Les dérivés de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les dérivés de formule générale (I) peuvent être le cas échéant transformés en sels d'addition avec les acides ou avec les bases, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels avec les acides ou les bases entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (par exemple les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates ou phosphates) ou avec les acides organiques (par exemple les succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, naphtylsulfonates ou camphorsulfonates) ou avec des dérivés de substitution de ces acides.

Les dérivés de formule générale (I) portant un radical carboxy peuvent être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Les sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino-terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être notamment cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine,

NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl- $\beta$ -phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphénylènediamine, benzydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).

- 5 Les dérivés de formule générale (I) selon l'invention sont des agents antibactériens particulièrement actifs.

L'étude ci-après le démontre.

10 a) **Activité in vitro**

La méthode des dilutions en milieu agar en accord avec les recommandations NCCLS est utilisée pour la détermination des concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en  $\mu\text{g/ml}$ .

- 15 Les activités des composés des exemples 1 à 4 sont regroupées dans le tableau suivant :

Gram-positif CMI $\mu\text{g/ml}$ à 24 heures	
S. aureus IP8203 sensible	0,06 - 4
S. aureus AS 5155 methicilline resistant	0,06 - 4
S. pneumoniae 6254-01 MLS <sub>B</sub> resistant	0,012 - 2
E. faecalis ATCC29212 vancomycine resistant	0,5 - 4
Gram-négatif CMI $\mu\text{g/ml}$ à 48 heures	
M. catarrhalis IPA151 sensible	0,25 - 4
H. influenzae 87169 sensible	4 - 32

- In vitro, les composés de l'invention se sont donc montrés  
20 tout à fait remarquables sur à la fois germes gram positifs que sur germes négatifs.

- b) Les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de leur faible toxicité. Aucun des produits n'a manifesté de toxicité à la dose de 50 mg/kg par  
25 voie sous-cutanée ou par voie orale chez la souris (2 administrations/jour).

Ces propriétés rendent aptes lesdits produits, ainsi

que leurs sels d'acides et de bases pharmaceutiquement acceptables, à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à germes sensibles provoquées par des bactéries à gram -positif et notamment dans celles à staphylococcus, telles que septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, anthrax, phlegmons, érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post grippales, broncho-pneumonies, suppurations pulmonaires, ainsi que dans celles à streptocoques ou enterocoques.

Ces produits peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections respiratoires hautes et basses provoquées par des bactéries à gram-négatif telles que Haemophilus influenzae et Moraxella catarrhalis.

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments destinés au traitement des infections bactériennes chez l'homme ou l'animal, les composés de formule générale (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et notamment les composés préférés mentionnés plus haut.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de quinoléine-4-substituée selon l'invention, le cas échéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une

libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et  
5 des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale,  
10 peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions  
15 peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation  
20 ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent  
25 être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de  
30 cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des  
35 compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le

principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80  $\mu\text{m}$ , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de quinoléine-4-substituée selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 750 mg et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour par voie orale ou entre 400 mg et 1,2 g par voie intraveineuse pour un adulte.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention.

- a) On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :
- Acide -1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoleinyl)éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique..... 1 g
  - Glucose..... qsp 2,5%
  - 25 • hydroxyde de sodium..... qsp pH=4-4,5
  - eau ppi..... qsp 20 ml

- b) On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :
- Acide -1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[2-(6-méthoxy-4-quinoleinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique ;

- 35
- glucose..... qsp 5%
  - hydroxyde de sodium..... qsp pH=4-4,5
  - eau ppi..... qsp 50 ml



Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1

5

Enantiomères A et B de l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[-2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique :

- 10 L'énantiomère A de l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[-2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique peut être préparé de la manière suivante :
- 15 A une solution contenant 0.226 g (0,452 mmole) de l'ester méthylique de l'énantiomère A de l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[-2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine-4-yl)-éthylamino]-pyrrolidine-3-carboxylique dans 25 cm<sup>3</sup> de dioxanne sont ajoutés, sous agitation, 3,80 cm<sup>3</sup> (19,00 mmoles)
- 20 d'une solution aqueuse de soude 5N, et la solution jaune ainsi obtenue est portée au reflux, et agitée 18 heures à cette température. Le milieu réactionnel est alors ramené à une température voisine de 20° C, puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par
- 25 chromatographie sur une colonne de 2 cm de diamètre contenant 15 cm de silice 20-45 µm à pression atmosphérique en utilisant comme éluant un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque aqueux à 28 % (12/3/0,5 en volume). Les fractions contenant l'attendu sont réunies et concentrées sous pression
- 30 réduite pour donner 0,150 g d'un produit jaune pâle qui est repris dans 20 cm<sup>3</sup> d'un mélange dichlorométhane/méthanol (9/1). La solution résultante est filtrée sur papier, le papier est lavé par deux fois 10 cm<sup>3</sup> d'un mélange dichlorométhane/méthanol (9/1), les filtrats sont réunis puis
- 35 concentrés à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par 50 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, puis la suspension résultante est concentrée à sec sous pression réduite pour

donner 0,138 g de l'énantiomère A attendu, sous forme d'un solide amorphe jaune pâle.

$[\alpha]_D = + 25,5^\circ \pm 0,7$  ( $c = 0,5$  dans le méthanol)

5 Spectre MS : IC  $m/z = 486$   $MH^+$  pic de base

Spectre de R.M.N.  $^1H$  (300 MHz,  $(CD_3)_2SO$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,82 (mt : 1H) ; 2,24 (mt : 1H) ; 2,40 (mt : 1H) ; 2,73 (d,  $J = 11$  Hz : 1H) ; de 2,75 à 3,05 (mt : 4H) ; de 3,05 à 3,40 (mt : 4H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,41 (dt,  $J = 16$  et 6 Hz : 1H) ; 6,58  
10 (d large,  $J = 16$  Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,23 (t dédoublé,  $J = 9,5$  et 5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,50 (mt : 1H) ; 7,38 (dd,  $J = 9$  et 3 Hz : 1H) ; 7,48 (d,  $J = 3$  Hz : 1H) ; 7,96 (d,  $J = 9,5$  Hz : 1H) ; 8,70 (s large : 1H).  
Spectre IR (pastille de KBr) : 2962; 2834; 1621; 1512; 1490;  
15 1385; 1264; 1240; 1145; 1033; 969; 825; 799 et 727  $cm^{-1}$

L'énantiomère B de l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[-2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-  
20 3-pyrrolidine carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 0.229 g (0,458 mmole) de l'ester méthyllique de l'énantiomère B de l'acide 1-[(E)-3-(2,5-  
25 difluoro-phényl)-allyl]-3-[-2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique dans 25  $cm^3$  de dioxanne sont ajoutés, sous agitation, 3,85  $cm^3$  (19,24 mmole) d'une solution aqueuse de soude 5N, et la solution jaune ainsi obtenue est portée au reflux, et agitée 18 heures  
30 à cette température. Le milieu réactionnel est alors ramené à une température voisine de 20° C, puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de 2 cm de diamètre contenant 21 cm de silice 20-45  $\mu m$  à pression atmosphérique en  
35 utilisant comme éluant un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque aqueux à 28 % (12/3/0,5 en volume). Les fractions contenant l'attendu sont réunies et concentrées sous pression

réduite pour donner 0,150 g d'un produit jaune pâle qui est repris dans 20 cm<sup>3</sup> d'un mélange dichlorométhane/méthanol (9/1). La solution résultante est filtrée sur papier, le papier est lavé par deux fois 10 cm<sup>3</sup> d'un mélange  
5 dichlorométhane/méthanol (9/1), les filtrats sont réunis puis concentrés à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par 50 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, puis la suspension résultante est concentrée à sec sous pression réduite pour donner 0,143 g de l'énantiomère B attendu sous forme d'un  
10 solide amorphe jaune pâle.

$[\alpha]_D = -21,6^\circ \pm 0,7 (c = 0,5 \text{ dans le méthanol})$

Spectre MS : IC m/z = 486 MH<sup>+</sup> pic de base

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO avec ajout de quelques  
15 gouttes de CD<sub>3</sub>COOD d<sub>4</sub>,  $\delta$  en ppm) : 2,02 (mt : 1H) ; 2,33 (mt : 1H) ; 2,65 (mt : 1H) ; 2,94 (d, J = 11 Hz : 1H) ; de 3,00 à 3,20 (mt : 3H) ; 3,22 (d, J = 11 Hz : 1H) ; de 3,30 à 3,50 (mt : 4H) ; 3,93 (s : 3H) ; 6,41 (dt, J = 16 et 6 Hz : 1H) ; 6,67 (d large, J = 16 Hz : 1H) ; 7,14 (mt : 1H) ; 7,23 (t  
20 dédoublé, J = 9,5 et 5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 1H) ; 7,38 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,44 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,70 (s large : 1H).

Spectre IR (pastille de KBr) : 2928; 2835; 1621; 1510; 1490; 1384; 1264; 1239; 1146; 1032; 969; 825; 799 et 727 cm<sup>-1</sup>

25

Les énantiomères A et B de l'ester méthylique de l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[-2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique peuvent être préparés de la manière suivante :

30

A une solution contenant 1,15 g (3,3 mmoles) d'ester méthylique de l'acide 3-(RS)-3-[-2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique dans 90 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile anhydre sont ajoutés, sous agitation et  
35 sous atmosphère inerte : 2,3 g (16,5 mmoles) de carbonate de potassium, 0,603 g (3,63 mmoles) d'iodure de potassium et, en 5 minutes, 30 cm<sup>3</sup> d'une solution contenant 1 g (3,8 mmoles) de chlorure de (2,5-difluoro-phényl)-allyle (préparé selon la

méthode décrite dans la demande de brevet WO 9307109) dans l'acétonitrile anhydre. La suspension jaune ainsi obtenue est portée au reflux pendant 5 heures, puis ramenée à une température voisine de 20° C et agité 18 heures. Le milieu réactionnel est alors filtré, le résidu est rincé par 3 fois 30 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée sur papier et concentrée sous pression réduite. L'huile orange ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de 3,5 cm de diamètre contenant 26 cm de silice 20-45 µm à pression atmosphérique en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle/méthanol (90/10), puis un mélange dichlorométhane/méthanol (95/5). Les fractions contenant l'attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 0,427 g de l'ester méthylique de l'acide 3-(RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[-2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine-4-yl)-éthylamino]-pyrrolidine-3-carboxylique sous forme d'une huile visqueuse jaune.

Spectre MS : IE m/z = 499 M<sup>+</sup> ; m/z = 440 (M - CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> ; m/z = 346 (M - C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>)<sup>+</sup> ; m/z = 279 (M - C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ON<sub>2</sub>F)<sup>+</sup> ; m/z = 153 C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub><sup>+</sup> ; m/z = 42 C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N<sup>+</sup> pic de base

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, δ en ppm) : 1,70 (mt : 1H) ; 2,20 (mt : 1H) ; 2,40 (mf : 1H) ; de 2,55 à 2,80 (mt : 4H) ; 3,03 (d large, J = 10 Hz : 1H) ; de 3,10 à 3,20 (mt : 4H) ; 3,58 (s : 3H) ; 3,95 (s : 3H) ; 6,45 (dt, J = 16 et 6 Hz : 1H) ; 6,58 (d large, J = 16 Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,25 (t dédoublé, J = 9,5 et 5 Hz : 1H) ; 7,39 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,43 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,50 (ddd, J = 9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,69 (s large : 1H).

Spectre IR (solution dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 2985; 2805; 1730; 1621; 1508; 1490; 1469; 1277; 1232; 1145; 1088; 1030; 972 et 834 cm<sup>-1</sup>

Sont également récupérés 0,294 g de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide 3-(RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-

allyl]-3-[-2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-  
3-pyrrolidine carboxylique sous forme d'une huile jaune.

Spectre MS : IE  $m/z = 499 M^{+}$  ;  $m/z=440 (M - CO_2CH_3)^{+}$  ;  $m/z=346$   
5  $(M - C_9H_7F_2)^{+}$  ;  $m/z = 279 (M - C_{12}H_{13}ON_2F)^{+}$  ;  $m/z = 153 C_9H_7F_2^{+}$  ;  
 $m/z = 42 C_2H_4N^{+}$  pic de base

Ce dernier produit est repassé sous sa forme base libre par  
traitement d'une solution dans l'acétate d'éthyle le  
10 contenant par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium,  
décantation de la phase organique, séchage sur sulfate de  
magnésium anhydre et concentration sous pression réduite. Le  
produit ainsi obtenu est mélangé à la fraction précédente,  
puis les deux énantiomères sont séparés par chromatographie  
15 chirale sur phase Chiracel OD 20  $\mu m$  en éluant par un mélange  
Heptane 95 % iPrOH 5 % TEA 0.5 %. La détection est réalisée à  
265 nm. Sont ainsi obtenus :

\* 0,226 g de l'énantiomère A de l'ester méthylique de  
20 l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[-2-(3-  
fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine  
carboxylique sous forme d'une gomme ambrée

$[\alpha]_D = + 12,9^{\circ} \pm 0,7$  ( $c = 0,5$  dans le méthanol)

25 Spectre MS : IE  $m/z = 499 M^{+}$  ;  $m/z = 440 (M - CO_2CH_3)^{+}$  ;  $m/z =$   
346  $(M - C_9H_7F_2)^{+}$  ;  $m/z = 279 (M - C_{12}H_{13}ON_2F)^{+}$  ;  $m/z = 153$   
 $C_9H_7F_2^{+}$  ;  $m/z = 42 C_2H_4N^{+}$  pic de base

Spectre de R.M.N.  $^1H$  (300 MHz,  $(CD_3)_2SO$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,70 (mt  
: 1H) ; 2,20 (mt : 1H) ; 2,39 (d,  $J = 10$  Hz : 1H) ; 2,48  
30 (mt : 1H) ; de 2,55 à 2,80 (mt : 4H) ; 3,03 (d,  $J = 10$  Hz :  
1H) ; 3,14 (d large,  $J = 6$  Hz : 2H) ; 3,18 (t large,  $J = 7,5$   
Hz : 2H) ; 3,59 (s : 3H) ; 3,97 (s : 3H) ; 6,45 (dt,  $J = 16$   
et 6 Hz : 1H) ; 6,59 (d large,  $J = 16$  Hz : 1H) ; 7,13 (mt :  
1H) ; 7,25 (t dédoublé,  $J = 9,5$  et 5 Hz : 1H) ; 7,39 (dd,  $J =$   
35 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,43 (d,  $J = 3$  Hz : 1H) ; 7,50 (ddd,  $J =$   
9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,69  
(s large : 1H).

Spectre IR (solution dans le  $\text{CCl}_4$ ) : 3077; 3033; 2935; 2928; 2832; 2801; 1732; 1622; 1507; 1490; 1469; 1431; 1263; 1232; 1217; 1140; 1034; 971; 909; 872 et  $833\text{ cm}^{-1}$

5 \* et 0,229 g de l'énantiomère B de l'ester méthylrique de l'acide -1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[-2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique sous forme d'une gomme ambrée

10  $[\alpha]_D = -5,2^\circ \pm 0,7$  ( $c = 0,5$  dans le méthanol)

Spectre MS : IE  $m/z = 499\text{ M}^+$  ;  $m/z = 440\text{ (M - CO}_2\text{CH}_3)^+$  ;  $m/z = 346\text{ (M - C}_9\text{H}_7\text{F}_2)^+$  ;  $m/z = 279\text{ (M - C}_{12}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{F)}^+$  ;  $m/z = 153\text{ C}_9\text{H}_7\text{F}_2^+$  ;  $m/z = 42\text{ C}_2\text{H}_4\text{N}^+$  pic de base

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,70 (mt  
15 : 1H) ; 2,20 (mt : 1H) ; 2,39 (d,  $J = 10\text{ Hz}$  : 1H) ; 2,48 (t,  $J = 7,5\text{ Hz}$  : 1H) ; de 2,55 à 2,80 (mt : 4H) ; 3,03 (d,  $J = 10\text{ Hz}$  : 1H) ; 3,14 (d large,  $J = 6\text{ Hz}$  : 2H) ; 3,18 (t large,  $J = 7,5\text{ Hz}$  : 2H) ; 3,59 (s : 3H) ; 3,97 (s : 3H) ; 6,45 (dt,  $J = 16$  et  $6\text{ Hz}$  : 1H) ; 6,59 (d large,  $J = 16\text{ Hz}$  : 1H) ; 7,13  
20 (mt : 1H) ; 7,25 (t dédoublé,  $J = 9,5$  et  $5\text{ Hz}$  : 1H) ; 7,39 (dd,  $J = 9$  et  $3\text{ Hz}$  : 1H) ; 7,43 (d,  $J = 3\text{ Hz}$  : 1H) ; 7,50 (ddd,  $J = 9,5 - 6$  et  $3\text{ Hz}$  : 1H) ; 7,96 (d,  $J = 9\text{ Hz}$  : 1H) ; 8,69 (s large : 1H).

Spectre IR (solution dans le  $\text{CCl}_4$ ) : 3077; 3033; 2935; 2928;  
25 2831; 2800; 1733; 1622; 1507; 1490; 1469; 1431; 1263; 1232; 1217; 1140; 1034; 971; 909; 873 et  $833\text{ cm}^{-1}$

L'ester méthylrique de l'acide 3-(RS)-3-[-2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique  
30 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 1,8 g (4,114 mmoles) d'ester méthylrique de l'acide 3-(RS)-1-benzyl-3-[-2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique  
35 dans  $160\text{ cm}^3$  de méthanol sont ajoutés, sous agitation,  $25\text{ cm}^3$  de cyclohexène, puis 1,8 g de palladium sur charbon à 10 %. La suspension noire ainsi obtenue est portée au reflux et agitée une heure à cette température, avant d'être ramenée à

une température voisine de 20° C. Le milieu réactionnel est filtré sur papier et le résidu est lavé par 5 fois 30 cm<sup>3</sup> de méthanol. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 1,15 g d'ester attendu sous forme d'une huile jaune.

5

Spectre MS : IE  $m/z = 347 M^+$  ;  $m/z = 305 (M - C_2H_4N)^+$  ;  $m/z = 288 (M - CO_2CH_3)^+$  ;  $m/z = 192 C_{11}H_{11}ONF^+$  pic de base ;  $m/z = 157 C_7H_{13}O_2N_2^+$  ;  $m/z = 42 C_2H_4N^+$

- 10 L'ester méthylique de l'acide 3-(RS)-1-benzyl-3-[-2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

- A une suspension contenant 1,5 g (6,766 mmoles) de (3-fluoro-  
15 6-méthoxy-4-quinoléinyl) acétaldehyde dans 70 cm<sup>3</sup> de chloroforme anhydre sont ajoutés, sous agitation et sous atmosphère inerte (Argon) 2,08 g (6,766 mmoles) de dichlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide 3-(RS)-3-amino-3-pyrrolidine carboxylique (acide préparé selon la  
20 méthode décrite par Mamoun et coll. *Synth Commun.*, 1995, 25(9), 1295-1302) et, en 5 minutes, une solution contenant 1.9 cm<sup>3</sup> (13,53 mmoles) de triéthylamine en solution dans 30 cm<sup>3</sup> de chloroforme anhydre. La suspension est agitée vivement sous atmosphère inerte à une température voisine de 20° C  
25 pendant 18 heures. La solution limpide orange ainsi obtenue est concentrée sous pression réduite pour donner un résidu jaune qui est repris dans 100 cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2-éthane et agité à une température voisine de 20° C. A la suspension jaune ainsi obtenue sont ajoutés 2,12 g (9,472 mmoles) de  
30 triacétoxyborohydrure de sodium, suivi par 0,547 cm<sup>3</sup> (9,472 mmoles) d'acide acétique. La suspension ainsi obtenue est agitée à une température voisine de 20° C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est alors dilué par 300 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, la phase organique est lavée par 5 fois 150  
35 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée sur papier puis concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur silice 70-200 µm à pression atmosphérique en utilisant comme

éluant un mélange acétate d'éthyle/méthanol (95/5). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 1,8 g de l'ester attendu sous forme d'une huile jaune.

5

Spectre MS : IE  $m/z = 437 M^+$  ;  $m/z = 378 (M - CO_2CH_3)^+$  ;  $m/z = 346 (M - C_7H_7)^+$  ;  $m/z = 219 C_{13}H_{17}O_2N^+$  ;  $m/z = 133 C_9H_{11}N^+$  ;  $m/z = 91 C_7H_7^+$  ;  $m/z = 42 C_2H_4N^+$  pic de base

- 10 Le (3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl) acétaldéhyde peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension contenant 1,7 g (6,766 mmoles) de 3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-propane-1,2-diol dans 90 cm<sup>3</sup> de tetrahydrofurane sont ajoutés, sous agitation, 90 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis 7,3 g (33,83 mmoles) de periodate de sodium. La suspension jaune ainsi obtenue est agitée 90 minutes à une température voisine de 20° C, puis diluée par 300 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau. L'émulsion ainsi créée est reprise par 100 cm<sup>3</sup> de saumure, décantée, et les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées sur papier puis concentrées à sec sous pression réduite pour donner 1,5 g de produit attendu, sous forme d'un solide jaune pâle utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Spectre MS : IE  $m/z = 219 M^+$  ;  $m/z=191 (M - CO)^+$  pic de base

- 30 Le 3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-propane-1,2-diol peut être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 1,9 g (8,746 mmoles) de 4-allyl-3-fluoro-6-méthoxy quinoléine dans 75 cm<sup>3</sup> d'acétone et 15 cm<sup>3</sup> d'eau sont ajoutés, sous agitation, 5,2 g (43,73 mmoles) de N-oxyde de N-méthylmorpholine puis 2 cm<sup>3</sup> d'une solution à 2% de tetraoxyde d'osmium dans l'alcool tert-butylque. La solution noire est agitée une nuit à une température voisine



de 20° C. Le milieu réactionnel est alors refroidi à une température voisine de 0° C, puis traité par 30 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>.5H<sub>2</sub>O. La solution ainsi obtenue est agitée 15 minutes à une température voisine de 0° C, puis diluée par 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées sur papier et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu solide ainsi obtenu est repris dans 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et agité 30 minutes à une température voisine de 20° C. La suspension ainsi obtenue est filtrée, le solide est lavé par l'acétate d'éthyle, puis par l'éther isopropylique. Le solide ainsi obtenu est séché au dessiccateur sous vide pendant 2 heures pour donner 1,6 g de produit attendu sous forme de cristaux de couleur crème fondant à 162° C.

Spectre MS : IE m/z = 251 M<sup>+</sup> ; m/z = 191 (M - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> pic de base ; m/z = 61 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>

La 4-allyl-3-fluoro-6-méthoxy quinoléine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension contenant 4,55 g (15 mmol) de 4-iodo-3-fluoro-6-méthoxy quinoléine (préparée selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO 0240474) dans 150 cm<sup>3</sup> de DMF sont ajoutés 7,2 cm<sup>3</sup> (22,5 mmol) d'allyl-tributylétain, 0,88 g (0,75 mmol) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et 0,575 g (3 mmol) d'iodure de cuivre (I). La suspension est agitée sous atmosphère inerte (Argon) et à une température voisine de 60° C pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est alors ramené à une température voisine de 20° C, dilué par 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lavé par 3 fois 300 cm<sup>3</sup> d'eau. L'émulsion qui s'est formée est filtrée sur verre fritté n° 4, et le résidu est lavé par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau, puis par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium

anhydre. La suspension est filtrée sur papier, et la solution est concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne silice 20-45  $\mu\text{m}$  à pression atmosphérique en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (95/5 en volume). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite. On obtient 1,9 g de produit attendu sous forme d'une huile jaune.

10 Spectre MS : IC  $m/z = 218 \text{ MH}^+$  pic de base

Exemple 2 :

Sel de sodium de l'acide 3-(RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[-2-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique

A une solution contenant 0.125 g (0,242 mmole) de l'ester méthylique de l'acide 3-(RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[-2-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-pyrrolidine carboxylique dans 20  $\text{cm}^3$  de dioxanne sont ajoutés, sous agitation, 2,1  $\text{cm}^3$  (10,18 mmoles) d'une solution aqueuse de soude 5N, et la solution orange ainsi obtenue est portée au reflux, et agitée 18 heures à cette température. Le milieu réactionnel est alors ramené à une température voisine de 20° C, puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de 2,5 cm de diamètre contenant 15 cm de silice 20-45  $\mu\text{m}$  à pression atmosphérique en utilisant comme éluant un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque aqueux à 28 % (12/3/0,5). Les fractions contenant l'attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite. On obtient 0,038 g du sel de sodium attendu sous forme d'une meringue jaune pâle

35 Spectre de masse (IE) :  $m/z=501 \text{ M}^+$  ;  $m/z=265 \text{ C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NF}_2^+$  ;  $m/z=207 \text{ C}_{11}\text{H}_{10}\text{ONCl}^+$  ;  $m/z=153 \text{ C}_9\text{H}_7\text{F}_2^+$  (pic de base) ;  $m/z=42 \text{ C}_2\text{H}_4\text{N}^+$

- Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  avec ajout de quelques gouttes de  $\text{CD}_3\text{COOD}$   $d_4$ ,  $\square$  en ppm) : 2,05 (mt : 1H) ; 2,35 (mt : 1H) ; 2,72 (mt : 1H) ; 3,00 (d large,  $J = 10,5$  Hz : 1H) ; 3,00 à 3,20 et 3,30 à 3,65 (mts : 7H) ; 3,25 (d large,  $J = 10,5$  Hz : 1H) ; 3,97 (s : 3H) ; 6,42 (dt,  $J = 16$  et 7 Hz : 1H) ; 6,69 (d large,  $J = 16$  Hz : 1H) ; de 7,05 à 7,30 (mt : 2H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 1H) ; 7,44 (dd large,  $J = 9$  et 3 Hz : 1H) ; 7,50 (d large,  $J = 3$  Hz : 1H) ; 7,97 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,68 (s : 1H).
- 10 Spectre IR (pastille de KBr) : 3064; 2920; 2850; 2379; 1621; 1506; 1490; 1387; 1261; 1233; 1178; 1122; 1026; 971; 872; 825 et  $727\text{ cm}^{-1}$

L'ester méthylique de l'acide 3-(RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-15 phényl)-allyl]-3-[-2-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution contenant 0,240 g (0,66 mmole) d'ester
- 20 méthylique de l'acide 3-(RS)-3-[-2-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique dans  $30\text{ cm}^3$  d'acétonitrile anhydre sont ajoutés, sous agitation et sous atmosphère inerte (Argon) : 0,456 g (3,3 mmoles) de carbonate de potassium, 0,121 g (0,726 mmole) d'iodure de
- 25 potassium et, en 5 minutes,  $10\text{ cm}^3$  d'une solution contenant 0,15 g (0,760 mmole) de chlorure de (2,5-difluoro-phényl)-allyle (préparé selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO 9307109) dans l'acétonitrile anhydre. La suspension
- jaune ainsi obtenue est portée au reflux pendant 8 heures,
- 30 puis ramenée à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$  et agité 18 heures. Le milieu réactionnel est alors filtré, le résidu est rincé par 3 fois  $15\text{ cm}^3$  d'acétonitrile et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans  $50\text{ cm}^3$  d'acétate d'éthyle, la phase organique est
- 35 lavée par 3 fois  $15\text{ cm}^3$  d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée sur papier et concentrée sous pression réduite. L'huile orange ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de 2 cm de diamètre contenant

15 cm de silice 20-45  $\mu\text{m}$  à pression atmosphérique en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle/méthanol (95/5), puis un mélange acétate d'éthyle/méthanol (95/5). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite. On obtient 0,147 g de produit attendu sous forme d'une meringue jaune.

Spectre IR (pastille de KBr) : 2953; 2651; 1731; 1621; 1504; 1491; 1432; 1423; 1272; 1261; 1231; 1195; 1117; 1040; 1024; 973; 832 et 727  $\text{cm}^{-1}$

L'ester méthylique de l'acide 3-(RS)-3-[-2-(3-chloro-6-méthoxy-quinoléine-4-yl)-éthylamino]-pyrrolidine-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

15 A une solution contenant 1,03 g (2,044 mmoles) de l'ester méthylique de l'acide 1-vinylloxycarbonyl-3-{[2-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthyl]-vinylloxycarbonyl-amino}-3-pyrrolidine carboxylique dans 10  $\text{cm}^3$  d'acide acétique sous atmosphère inerte et sous agitation sont ajoutés goutte à goutte 1,1  $\text{cm}^3$  (6,132 mmoles, 3 équivalents) d'une solution à 20 33 % d'acide bromhydrique dans l'acide acétique en environ 15 minutes et à une température voisine de 15° C. La solution orange ainsi obtenue est agitée 3 heures à une température voisine de 20° C. Le milieu réactionnel est alors concentré 25 sous pression réduite, et le résidu obtenu est repris dans 50  $\text{cm}^3$  d'eau, le pH de la solution est amené à une valeur voisine de 9 par une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$ , et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite par 3 fois 100  $\text{cm}^3$  d'acétate 30 d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 30  $\text{cm}^3$  d'eau, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur silice 20-45  $\mu\text{m}$  à pression atmosphérique en utilisant comme éluant mélange 35 dichlorométhane/méthanol (50/50). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite. On obtient 0,240 g d'ester attendu sous forme d'une huile orange.

Spectre de masse (IC) :  $m/z=364$   $MH^+$  (pic de base).

L'ester méthylique de l'acide 3-(RS)-1-vinyloxycarbonyl-3-  
5 { [2-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-ethyl]-  
vinyloxycarbonyl-amino}-3-pyrrolidine carboxylique peut être  
préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 1,2 g (2,643 mmoles) d'ester  
10 méthylique de l'acide 3-(RS)-1-benzyl-3-[-2-(3-chloro-6-  
méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique  
(préparé comme ci-dessous) dans 100  $cm^3$  de dichloro-1,2-éthane  
sous atmosphère inerte et sous agitation, sont ajoutés 0,55  
 $cm^3$  (6,343 mmoles, 2,2 équivalents) de chlorure de  
15 vinyloxycarbonyle. La solution orange obtenue est agitée 1  
heure à une température voisine de 20° C, puis 3 heures à une  
température voisine de 100° C. Le milieu réactionnel est  
alors concentré sous pression réduite, et le résidu ainsi  
obtenu est purifié par chromatographie sur silice 20-45  $\mu m$  à  
20 pression atmosphérique en utilisant comme éluant du  
dichlorométhane, puis un mélange dichlorométhane/acétate  
d'éthyle (95/5). Les fractions contenant le produit sont  
réunies et concentrées sous pression réduite. On obtient  
0,550 g de l'ester attendu, sous forme d'une huile orange.

25

Spectre de masse (IC) :  $m/z=504$   $MH^+$  (pic de base).

Exemple 3 :

30 Acide 3-(RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[-2-(6-  
méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique

A une solution contenant 0.44 g (0,914 mmole) de l'ester  
méthylique de l'acide 3-(RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-  
35 allyl]-3-[-2-(6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-  
pyrrolidine carboxylique dans 50  $cm^3$  de dioxanne sont ajoutés,  
sous agitation, 7,7  $cm^3$  (38,39 mmoles) d'une solution aqueuse  
de soude 5N, et la solution orange ainsi obtenue est portée

au reflux, et agitée 18 heures à cette température. Le milieu réactionnel est alors ramené à une température voisine de 20° C, puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de 2 cm de diamètre contenant 21 cm de silice 20-45  $\mu$ m à pression atmosphérique en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque aqueux à 28 % (40/5/0,5). Les fractions contenant l'attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 0,360 g d'une meringue jaune pâle qui est reprise dans 25 cm<sup>3</sup> d'un mélange dichlorométhane/méthanol (9/1). La solution résultante est filtrée, le filtre est lavé par un mélange dichlorométhane/méthanol (9/1), les filtrats sont réunis puis concentrés à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par 50 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, agité 10 minute, puis la suspension résultante est concentrée à sec sous pression réduite pour donner 0,330 g de l'acide attendu sous forme d'un solide jaune pâle.

- 20 Spectre MS : IE  $m/z = 467$   $M^+$  ;  $m/z = 282$   $(M - C_{12}H_{11}ON)^+$  ;  $m/z = 185$   $C_{12}H_{11}ON^+$  pic de base ;  $m/z = 42$   $C_2H_4N^+$
- Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO avec ajout de quelques gouttes de CD<sub>3</sub>COOD,  $\delta$  en ppm) : 2,05 (mt : 1H) ; 2,34 (mt : 1H) ; 2,65 (mt : 1H) ; 2,95 (d, J = 11 Hz : 1H) ; de 3,05 à 3,20 (mt : 3H) ; 3,25 (d, J = 11 Hz : 1H) ; de 3,30 à 3,50 (mt : 4H) ; 3,92 (s : 3H) ; 6,42 (dt, J = 16 et 6 Hz : 1H) ; 6,67 (d large, J = 16 Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,23 (t dédoublé, J = 9,5 et 5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,50 (mt : 4H) ; 7,95 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,66 (d, J = 4,5 Hz : 1H).
- 30 Spectre IR (pastille de KBr) : 2961; 2832; 1621; 1592; 1510; 1490; 1476; 1431; 1367; 1263; 1242; 1228; 1145; 1082; 1030; 969; 847; 821 et 727 cm<sup>-1</sup>

L'ester méthylique de l'acide 3-(RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluorophényl)-allyl]-3-[-2-(6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

A une solution contenant 0,8 g (2,187 mmoles) du dichlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide 3-(RS)-3-[-2-(6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique dans 60 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile anhydre sont ajoutés, sous agitation et sous atmosphère inerte (Argon) : 1,82 g (10,94 mmoles) de carbonate de potassium, 0,400 g (2,406 mmoles) d'iodure de potassium et, en 5 minutes, 10 cm<sup>3</sup> d'une solution contenant 0,600 g (2,517 mmoles) de chlorure de (2,5-difluoro-phényl)-allyle (préparé selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO 9307109) dans l'acétonitrile anhydre. La suspension jaune ainsi obtenue est portée au reflux pendant 5 heures, puis ramenée à une température voisine de 20° C et agité 18 heures. Le milieu réactionnel est alors filtré sur verre fritté n° 4, le résidu est rincé par 3 fois 30 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile orange ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur silice 70-200 µm à pression atmosphérique en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle/méthanol (90/10), puis un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite. On obtient 0,460 g de l'ester attendu sous forme d'une huile jaune.

Spectre MS : ES m/z = 431 MH<sup>+</sup> pic de base

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, δ en ppm) : 1,27 (mt : 1H) ; 2,23 (mt : 1H) ; 2,46 (d, J = 10 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,85 (mt : 5H) ; 3,05 (d, J = 10 Hz : 1H) ; de 3,10 à 3,25 (mt : 4H) ; 3,60 (s : 3H) ; 3,95 (s : 3H) ; 6,47 (dt, J = 16 et 6 Hz : 1H) ; 6,62 (d large, J = 16 Hz : 1H) ; 7,14 (mt : 1H) ; 7,26 (t dédoublé, J = 9,5 et 5 Hz : 1H) ; 7,35 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,40 (mt : 2H) ; 7,51 (ddd, J = 9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,64 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Spectre IR (solution dans le  $\text{CCl}_4$ ) : 3076; 3031; 2952; 2907; 2833; 2800; 1733; 1621; 1593; 1508; 1490; 1474; 1431; 1262; 1241; 1229; 1196; 1036; 971; 872 et  $850\text{ cm}^{-1}$

- 5 Le dichlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide 3-(RS)-3-[-2-(6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution contenant 1,2 g (2,643 mmoles) d'ester  
10 méthylique de l'acide 3-(RS)-1-benzyl-3-[-2-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique dans  $100\text{ cm}^3$  de méthanol sont ajoutés, sous agitation,  $15\text{ cm}^3$  de cyclohexène, puis 1,2 g de palladium sur charbon à 10 %. La suspension noire ainsi obtenue est portée au reflux et  
15 agitée une heure à cette température, avant d'être ramenée à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ . Le milieu réactionnel est filtré et le résidu est lavé par 5 fois  $20\text{ cm}^3$  de méthanol. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 0,8 g de dichlorhydrate de l'ester attendu sous forme d'une huile  
20 jaune.

Spectre MS : IE  $m/z = 329\text{ M}^+$  ;  $m/z = 287\text{ (M - C}_2\text{H}_4\text{N)}^+$  ;  $m/z = 270\text{ (M - CO}_2\text{CH}_3)^+$  ;  $m/z = 173\text{ C}_{11}\text{H}_{11}\text{ON}^+$  pic de base ;  $m/z = 42\text{ C}_2\text{H}_4\text{N}^+$  ;  $m/z = 36\text{ HCl}^+$

25

L'ester méthylique de l'acide 3-(RS)-1-benzyl-3-[-2-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-éthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

- 30 A une suspension contenant 1,06 g (4,5 mmoles) de (3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl) acétaldéhyde dans  $45\text{ cm}^3$  de chloroforme anhydre sont ajoutés, sous agitation et sous atmosphère inerte (Argon) 1,38 g (4,5 mmoles) de dichlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide 3-(RS)-3-  
35 amino-3-pyrrolidine carboxylique et, en 5 minutes, une solution contenant  $1.27\text{ cm}^3$  (9 mmoles) de triéthylamine en solution dans  $15\text{ cm}^3$  de chloroforme anhydre. La suspension est agitée vivement sous atmosphère inerte à une température



voisine de 20° C pendant 18 heures. La solution ainsi obtenue est concentrée sous pression réduite pour donner un résidu qui est repris dans 60 cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2-éthane et agité à une température voisine de 20° C. A la suspension ainsi  
5 obtenue sont ajoutés 1,4 g (6,3 mmoles) de triacétoxyborohydrure de sodium, suivi par 0,364 cm<sup>3</sup> (6,3 mmoles) d'acide acétique. La suspension ainsi obtenue est agitée à une température voisine de 20° C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est alors dilué par 250 cm<sup>3</sup> de  
10 dichlorométhane, la phase organique est lavée par 5 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur de silice 70-200 µm à pression atmosphérique en utilisant comme éluant  
15 un mélange acétate d'éthyle/méthanol (95/5). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées sous pression réduite. On obtient 1,2 g de l'ester méthylique attendu sous forme d'une huile jaune.

20 Spectre MS : IE m/z = 453 M<sup>+</sup> ; m/z = 394 (M - CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> ; m/z = 362 (M - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup> ; m/z = 219 C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N<sup>+</sup> ; m/z=133 C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sup>+</sup> ; m/z = 91 C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup> ; m/z = 42 C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N<sup>+</sup> pic de base

Le (3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl) acétaldéhyde peut être  
25 préparé de la manière suivante :

A une suspension contenant 1,2 g (4,55 mmoles) de 3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-propane-1,2-diol dans 60 cm<sup>3</sup> de tetrahydrofuranne sont ajoutés, sous agitation, 60 cm<sup>3</sup>  
30 d'eau distillée puis 4,8 g (22,5 mmoles) de periodate de sodium. La suspension jaune ainsi obtenue est agité 90 minutes à une température voisine de 20° C, puis diluée par 280 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont réunies,  
35 lavées par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau. L'émulsion ainsi créée est reprise par 100 cm<sup>3</sup> de saumure, décantée, et les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées sur papier puis concentrées à sec sous pression

réduite pour donner 1,1 g de produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Spectre MS : IE  $m/z = 235 M^+$  ;  $m/z = 207 (M - CO)^+$  pic de base

Le 3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléine-4-yl)-propane-1,2-diol peut être préparé de la manière suivante :

- 10 A une solution contenant 1,85 g (7,916 mmoles) de 4-allyl-3-chloro-6-méthoxy quinoléine dans 75 cm<sup>3</sup> d'acétone et 15 cm<sup>3</sup> d'eau sont ajoutés, sous agitation, 4,7 g (39,58 mmoles) de N-oxyde de N-méthylmorpholine puis 1,8 cm<sup>3</sup> d'une solution à 2% de tétraoxyde d'osmium dans l'alcool tert-butylique. La
- 15 solution noire est agitée une nuit à une température voisine de 20° C. Le milieu réactionnel est alors refroidi à une température voisine de 0° C, puis traité par 30 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>.5H<sub>2</sub>O. La solution ainsi obtenue est agitée 15 minutes à une température voisine de 0°
- 20 C, puis diluée par 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec
- 25 sous pression réduite. Le résidu solide ainsi obtenu est repris dans 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et agité 30 minutes à une température voisine de 20° C. La suspension ainsi obtenue est filtrée, le solide est lavé par 3 fois 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, puis par 3 fois 10 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique. Le
- 30 solide ainsi obtenu est séché sous pression réduite pendant 2 heures. On obtient 1,2 g de produit attendu sous forme de cristaux fondant à 138° C.

Spectre MS : IE  $m/z = 267 M^+$  ;  $m/z = 207 (M - C_2H_4O_2)^+$

35 pic de base ;  $m/z = 61 C_2H_5O_2^+$

La 4-allyl-3-chloro-6-méthoxy quinoléine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension contenant 8,2 g (30 mmoles) de 4-bromo-3-chloro-6-méthoxy quinoléine (préparé selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO 0240474) dans 250 cm<sup>3</sup> de DMF sont ajoutés 14,4 cm<sup>3</sup> (45 mmoles) d'allyl-tributylétain, 1,75 g (1,5 mmoles) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et 1,2 g (6 mmoles) d'iodure de cuivre (I). La suspension est agitée sous atmosphère inerte (Argon) et à une température voisine de 60° C pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est alors ramené à une température voisine de 20° C, dilué par 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lavé par 3 fois 300 cm<sup>3</sup> d'eau. L'émulsion qui s'est formée est filtrée, et le résidu est lavé par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau, puis par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium anhydre. On filtre et concentre à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de 6 cm de diamètre contenant 30 cm de silice 40-63 µm à pression atmosphérique en utilisant comme éluant le dichlorométhane. Les fractions contenant le produit sont réunies et on obtient 1,85 g de produit attendu sous forme d'une huile.

Spectre MS : IC m/z = 234 MH<sup>+</sup> pic de base

25

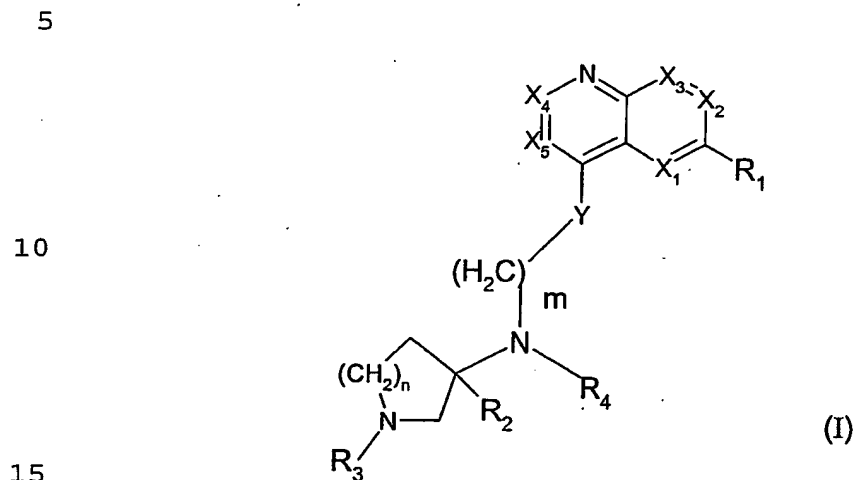
30

35

40

REVENDICATIONS

1) Un dérivé de quinoléine-4-substituée, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale



dans laquelle :

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  et  $X_5$  représentent respectivement  $>C-R'_1$  à  $>C-R'_5$ , ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote,

$R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$ ,  $R'_4$  et  $R'_5$  sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, phénylthio, hétéroaryle ou hétéroarylthio mono ou bicyclique, OH, SH, alcoyloxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, alcoylthio, trifluorométhylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, acyl, acyloxy, acylthio, cyano, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cycloalcoyloxy-carbonyl, nitro,  $-NRaRb$  ou  $-CONRaRb$  (pour lesquels Ra et Rb peuvent représenter hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyl), ou représentent un radical méthylène substitué par fluoro,

- hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cycloalcoyloxy-carbonyle, -NRaRb ou -CONRaRb pour lesquels Ra et Rb sont définis comme
- 5 précédemment,
- ou représentent phénoxy, hétérocyclyloxy, benzyloxy, hétérocyclylméthoxy, ou bien  $R_1$  peut également représenter difluorométhoxy, ou un radical de structure  $-C_mF_{2m+1}$ ,  $-SC_mF_{2m+1}$  ou  $-OC_mF_{2m+1}$  pour lesquels m est un entier de 1 à 6 ou bien  $R'_5$
- 10 peut également représenter trifluoracétyle,
- m est égal à 0, 1 ou 2 ;
- n est égal à 0 ou 1 ;
- 15 Y représente un groupe CHR, C=O ou, quand m est égal à 1 ou 2, CROH, CRNH<sub>2</sub>, CRF ou CF<sub>2</sub>, R étant un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (C<sub>1-6</sub>) ;
- 20 R<sub>2</sub> représente un radical R, -CO<sub>2</sub>R, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, R étant tel que défini plus haut ;
- 25 R<sub>3</sub> représente un radical phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, alk-R<sub>3</sub> pour lequel alk est un radical alcoylène et R<sub>3</sub> représente hydrogène, halogène, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyle, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio,
- 30 cycloalcoylsulfinyle, cycloalcoylsulfonyle, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle)<sub>2</sub>, acyle, cycloalcoylcarbonyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, -N-(phényle)<sub>2</sub>,
- 35 phénylcoyloxy, phénylcoylthio, phénylcoylsulfinyle, phénylcoylsulfonyle, phénylcoylamino, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylcoyl amino, benzoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroaryloxy,

- hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle, hétéroarylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl amino, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl amino, hétéroarylcarbonyle, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio,
- 5 hétéroarylalcoylsulfinyle, hétéroarylalcoylsulfonyle, hétéroarylalcoylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), carboxy, alcoyloxy, carbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour
- 10 lesquels Ra et Rb représentent respectivement hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, ou l'un de Ra ou Rb représente hydroxy, alcoyloxy, cycloalcoyloxy, ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6
- 15 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S et N et portant le cas échéant, un substituant alcoyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou, le cas échéant, dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyl,
- 20 ou bien R<sup>o</sup> représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, phénylalcyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcyle dont la partie hétéroaryle est mono ou bicyclique, phénoxyalcyle, phénylthioalcyle, phényl-sulfinylalcyle, phénylsulfonyl-alcoyle, phénylaminoalcoyle,
- 25 N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryloxyalcyle, hétéroarylthioalcyle, hétéroarylsulfinylalcyle, hétéroarylsulfonylalcyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle, (les parties
- 30 hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R<sub>3</sub> représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcyle, phénoxyalcyle,
- 35 phénylthioalcyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcyle, hétéroaryloxyalcyle, hétéroarylthioalcyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties

hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou bien  $R^o_3$  représente un radical  $-CF_2$ -phényle ou  $-CF_2$ -hétéroaryle mono ou bicyclique, étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus sont éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 substituants choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, halogénoalcoyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano, alcoylamino,  $-NRaRb$  pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, phényle, hydroxyalcoyle, alcoylthioalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle, alcoylsulfonylalcoyle ;  $R_4$  représente un radical R,  $-CHO$ ,  $-COCH_3$ ,  $-CH_2CO_2H$  ou  $-COCH_2NH_2$  ; étant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 10 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée, et que les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone, sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou, le cas échéant, sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels.

2) Un dérivé de formule générale (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisée en ce que :

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  et  $X_5$  sont tels que définis à la revendication 1,  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$ ,  $R'_4$ ,  $R'_5$ , sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle ou alcoyloxy, ou représentent un radical méthylène substitué par alcoyloxy ;

m est égal à 1 ;

n est égal à 1 ;

Y représente un radical  $CH_2$ ,  $CHOH$ ,  $CHF$ ,  $CHNH_2$  ou  $C=O$  ;

$R_2$  est tel que défini à la revendication 1, et

$R_3$  représente un radical  $\text{alk-R}^\circ$ , pour lequel  $\text{alk}$  est un radical alcoylène et  $\text{R}^\circ$  représente alcoyloxy, alcoylthio, alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle)<sub>2</sub>, phénoxy, phénylthio, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, phénylalcoylamino, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylalcoyl amino, hétéroaryle, oxy, hétéroarylthio, hétéroarylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl amino, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl amino, hétéroarylcarbonyle, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio, hétéroarylalcoylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquels Ra et Rb sont définis comme dans la revendication 1, ou bien  $\text{R}^\circ$  représente  $-\text{CR}'\text{b}=\text{CR}'\text{c}-\text{R}'\text{a}$  pour lequel  $\text{R}'\text{a}$  représente phényle, phénylalcoyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, hétéroarylthio, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou phénylthio, et pour lequel  $\text{R}'\text{b}$  et  $\text{R}'\text{c}$  représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien  $\text{R}^\circ$  représente un radical  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Rd}$  pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl amino-alcoyle, hétéroaryle, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou bien  $\text{R}^\circ$  représente un radical  $-\text{CF}_2$ -phényle ou  $-\text{CF}_2$ -hétéroaryle mono ou bicyclique ;

$R_4$  est tel que défini dans la revendication 1 ;

étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle,



benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués comme envisagé plus haut,

sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les  
5 mélanges de ces formes, et/ou, le cas échéant, sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels.

3) Un dérivé de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que :

10

$X_1, X_2, X_3, X_4$  et  $X_5$  représentent respectivement  $>C-R'_1$  à  $>C-R'_5$ ,

$R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4$  et  $R'_5$  sont identiques ou différents et  
15 représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle ou alcoyloxy, ou représentent un radical méthylène substitué par alcoyloxy ;

$m$  est égal à 1 ;

20

$n$  est égal à 1 ;

$Y$  représente un radical  $CH_2, CHOH, CHF, CHNH_2$  ou  $C=O$  ;

25  $R_2$  est tel que défini à la revendication 1 ;

$R_3$  représente un radical  $alk-R^o$ , pour lequel  $alk$  est un radical alcoylène et  $R^o$  représente cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phénoxy, phénylthio, phénylalcoyloxy,  
30 phénylalcoylthio, hétéroaryle, oxy, hétéroarylthio, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques) ou bien  $R^o$  représente  $-CR'b=CR'c-R'a$  pour lequel  $R'a$  représente phényle, phénylthioalcoyle, hétéroaryle, hétéroarylalcoyle,  
35 phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou phénylthio, et pour lequel  $R'b$  et  $R'c$  représentent hydrogène, alcoyle ou

- cycloalcoyle, ou bien  $R^o$ , représente un radical  $-C\equiv C-Rd$  pour lequel  $Rd$  est alcoyle, phényle, phényl alcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl amino-alcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques) ;  $R_4$  représente un radical  $R$  ; étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnées ci-dessus peuvent être éventuellement substitués comme envisagé plus haut, sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou, le cas échéant, sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels.
- 4) L'un quelconque des dérivés de formule générale (I) selon la revendication 1, dont les noms suivent :
- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-éthylamino]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
  - l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[2-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-éthylamino]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
  - le 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phenyl)-alkyl]-3-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-éthylamino]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle ;
  - le 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phenyl)-alkyl]-3-[2-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-éthylamino]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle ;
  - l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[2-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-éthylamino]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle ;
  - le 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[2-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-éthylamino]-pyrrolidine-3-carboxylate de méthyle ;
  - l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)éthyl]méthylamino]-3-pyrrolidine carboxylique ;
  - l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-

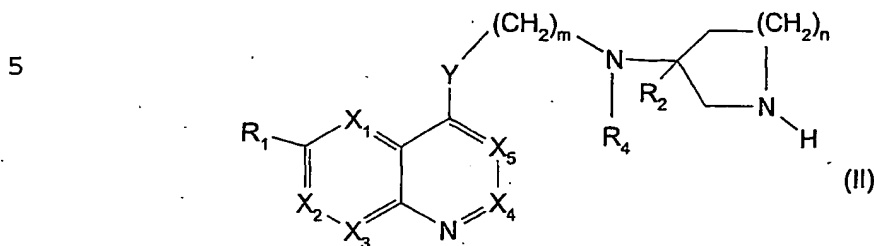
[[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)éthyl]formylamino]-3-pyrrolidine carboxylique ;

- 5 • 1'acide 3-[(aminoacétyl)[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)éthyl]amino]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidine carboxylique ;
- 10 • 1'acide 3-[(carboxyméthyl)[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)éthyl]amino]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidine carboxylique ;
- la N-[1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidinyl]-3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléine éthanamine ;
- 15 • la N-[1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidinyl]-N-[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)éthyl]-glycine ;
- la N-[1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidinyl]-3-fluoro-6-méthoxy-N-méthyl-4-quinoléineéthanamine ;
- 20 • le 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)éthyl]amino]-3-pyrrolidineméthanol ;
- le 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-[[2-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)éthyl]amino]-3-pyrrolidinecarboxamide ;
- 25 • la N-[3-(aminométhyl)-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidinyl]-3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléineéthanamine ;
- 30 • 1'α-[[[1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propényl]-3-pyrrolidinyl]amino]méthyl]-3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléineméthanol.

sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou, le cas échéant, sous forme syn  
35 ou anti ou leur mélange, ainsi que ses sels.

5) Procédé de préparation des produits de formule générale (I) telle que défini à la revendication 1, caractérisé en ce

que l'on condense la chaîne  $R_3$  définie dans la revendication 1, sur le dérivé de quinoléine 4- substituée de formule générale :



10

dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $Y$ ,  $m$  et  $n$  sont définis à la revendication 1,  $R_2$  et  $R_4$  étant protégés lorsqu'ils portent un radical carboxy, puis, le cas échéant, élimine le groupe protecteur du radical carboxy, et, le cas échéant, 15 sépare les formes énantiomères ou diastéréoisomères et/ou, le cas échéant, les formes syn ou anti et, le cas échéant, transforme le produit obtenu en un sel.

6) Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que 20 la condensation de la chaîne  $R_3$  sur l'azote hétérocyclique s'effectue par action d'un dérivé de formule générale :



25 dans laquelle  $R_3$  est défini comme à la revendication 1 et  $X$  représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyl, un radical trifluorométhylsulfonyl ou p.toluènesulfonyl.

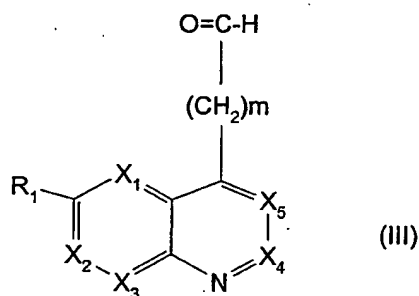
7) Procédé selon l'une des revendications 5 et 6, 30 caractérisé en ce que lorsque  $R_3$  représente un radical -alk- $R^\circ$ , pour lequel alk est un radical alcoyle et  $R^\circ$ , représente un radical -C≡C-Rd dans lequel Rd est tel que défini à la revendication 1, la réaction s'effectue par condensation d'un halogénure d'alcyne  $HC\equiv C-alk-X$  pour 35 lequel alk est défini comme ci-dessus et  $X$  est un atome d'halogène, puis substitution de la chaîne par un radical Rd approprié.

8) Un procédé selon l'une des revendications 5 et 6, caractérisé en ce que lorsque  $R_3$  représente un radical  $-alk-R_3$  pour lequel  $alk$  est un radical alcoyle et  $R_3$  représente un radical phénoxy, phénylthio, phénylamino, hétéroaryloxy, hétéroarylthio ou hétéroarylamino, on effectue la réaction par construction de la chaîne en condensant d'abord une chaîne  $HO-alk-X$  pour laquelle  $X$  est un atome d'halogène, puis soit en transformant la chaîne hydroxyalcoyle obtenue en une chaîne halogénoalcoyle, méthanesulfonylalcoyle ou p.toluènesulfonylalcoyle et enfin en faisant agir en milieu basique un dérivé aromatique de structure  $R_3H$  ou  $R_3H_2$ , soit en faisant agir directement le dérivé aromatique dans des conditions de déshydratation.

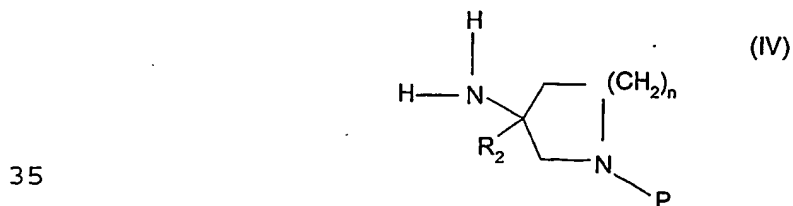
9) Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on prépare les dérivés de formule générale (II) pour lesquels  $Y$  est un groupe  $CH_2$  et  $m$  est égal à 1 ou 2 par condensation d'un dérivé hétéroaromatique de formule générale :

20

25



dans laquelle  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  et  $X_5$  sont définis comme à la revendication 1 et  $m$  est égal à 1 ou 2, sur un dérivé de formule générale :

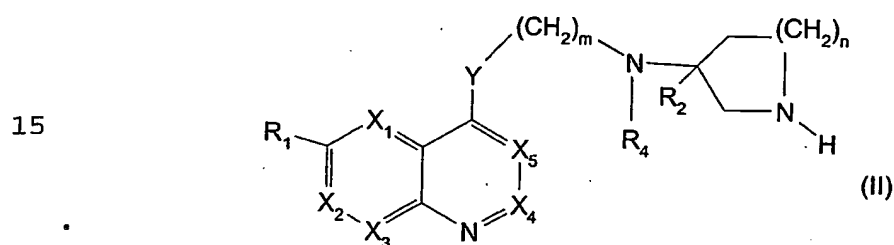


35

dans laquelle  $P$  est un groupement protecteur,  $n$  et  $R_2$  sont définis comme à la revendication 1 et  $R_2$  représente un radical

protégé si  $R_2$  représente ou porte une fonction acide-carboxylique, suivie de l'élimination des groupements protecteurs et/ou suivie de la transformation, par opération subséquente, des substituants du bicyclic aromatique de formule générale (II) ainsi obtenu, pour conduire au dérivé portant le radical  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$ ,  $R'_4$ ,  $R'_5$  attendu, et le cas échéant, élimination du/des radicaux protecteurs encore présents sur la molécule.

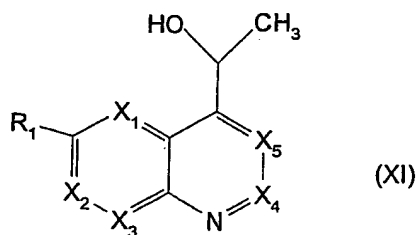
10 10) Les produits de formule générale (II) :



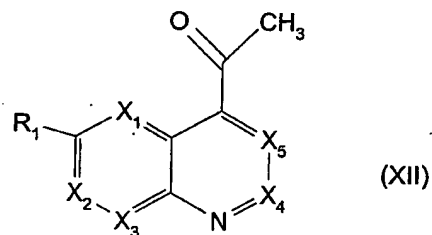
dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $m$  et  $n$  sont définis  
20 comme dans la revendication 5.

11) Les produits de formules générales (XI), (XII), (XIII) et (XIV) :

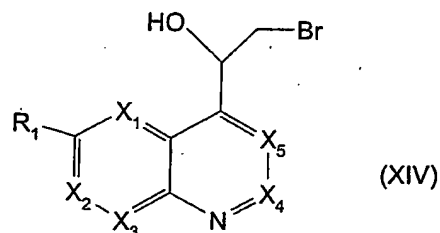
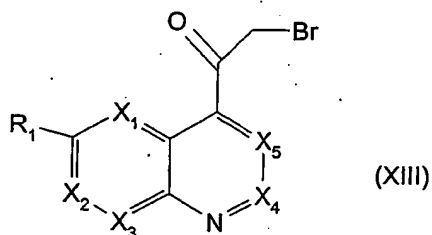
25



30



35



dans lesquelles  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$  et  $R_1$  sont définis comme dans la revendication 1,  $R_1$  ne pouvant représenter un atome  
40 d'hydrogène.

12) A titre de médicaments, les dérivés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1.

5 13) A titre de médicaments, les dérivés de formule générale (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 2 à 4.

14) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle  
10 contient au moins un médicament selon la revendication 12, à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.